

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Wydział Lekarski II
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Agnieszka Zawada

**OCENA WPLYWU METFORMINY NA KONTROLĘ
METABOLICZNĄ U OSÓB Z CUKRZYCĄ TYPU 1
I ZWIĘKSZONĄ ZAWARTOŚCIĄ TKANKI TŁUSZCZOWEJ.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Promotor pomocniczy: dr n. med. Dariusz Naskręt

Poznań, 2016

Wyrazy wdzięczności kieruję do Pani Profesor Bogny Wierusz-Wysockiej za inspirację oraz zapoczątkowanie badań nad zastosowaniem metforminy u pacjentów z typem 1 cukrzycy.

Pani Prof. Dorocie Zozulińskiej-Ziółkiewicz serdecznie dziękuję za wsparcie, pomoc merytoryczną i cenne wskazówki podczas przygotowywania pracy doktorskiej.

Panu dr Dariuszowi Naskrętowi serdecznie dziękuję za życzliwość, wyrozumiałość, poświęcony czas oraz motywowanie na każdym z etapów przygotowywania pracy.

Rodzinie dziękuję za motywację i wsparcie.....

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE	4
WSTĘP.....	7
1 Wprowadzenie.....	7
2 Historia zastosowania biguanidów w leczeniu.....	7
3 Wielokierunkowe działanie metforminy.....	9
4 Działania niepożądane metforminy.....	10
5 Kryteria wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 1.....	11
6 Końcowe produkty glikacji białek w ocenie wyrównania metabolicznego cukrzycy.....	12
7 Problem nadwagi, otyłości i insulinooporności w cukrzycy typu 1.....	13
8 Wpływ przyrostu masy ciała i zwiększonej zawartości tkanki tłuszczowej na wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 1.....	15
9 Zwiększona masa ciała i zawartość tkanki tłuszczowej a powikłania cukrzycy.....	16
10 Metody pomiaru tkanki tłuszczowej i insulinooporności.....	16
11 Zastosowanie metforminy w cukrzycy typu 1.....	18
CELE PRACY	20
MATERIAŁ I METODY.....	21
1 Grupa badana.....	21
1.1. Kryteria włączenia:.....	21
1.2. Kryteria wyłączenia:.....	22
2 Metody.....	24
2.1 Wywiad, badanie przedmiotowe oraz parametry antropometryczne.....	24
2.2 Ocena przewlekłych powikłań cukrzycy.....	25
2.3 Ocena występowania chorób towarzyszących.....	26
2.4 Ocena autofluorescencji skóry.....	27
3 Badania laboratoryjne.....	28
4 Ocena zawartości tkanki tłuszczowej.....	30
4.1 Urządzenie Tanita BC 418 MA.....	30
4.2 Urządzenie ViScan.....	32
5 Wskaźniki insulinooporności - metody pomiaru i wzory.....	35
5.1 Indeks otyłości brzusznej (VAI).....	35
5.2 Oszacowany wskaźnik dystrybucji glukozy (eGDR).....	35
6 Terapia metforminą.....	36
6.1 Dawkowanie preparatu metforminy.....	36
7 Ocena skuteczności działania metforminy.....	36

8	Ocena bezpieczeństwa i tolerancji terapii metforminą.....	37
8.1	Ocena występowania hipoglikemii, w tym epizodów ciężkiej hipoglikemii.....	37
8.2	Ocena występowania acetonurii.....	38
8.3	Ocena występowania innych działań niepożądanych.....	38
9	Ocena satysfakcji z leczenia.....	39
10	Ograniczenia i zalety badania.....	39
11	Analiza statystyczna.....	41
WYNIKI.....		42
1	Charakterystyka grupy badanej.....	42
2	Porównanie grupy leczonej metforminą i grupy bez metforminy przed rozpoczęciem obserwacji.....	42
3	Porównanie grupy leczonej metforminą i grupy bez metforminy po 6 miesiącach obserwacji.....	43
4	Zmiany ocenianych parametrów po 6 miesiącach obserwacji w grupie leczonej metforminą.....	44
5	Zmiany ocenianych parametrów po 6 miesiącach obserwacji w grupie bez metforminy.....	45
6	Porównanie różnic wartości parametrów na końcu i na początku badania (DELTA- Δ) pomiędzy grupą leczoną metforminą a grupą bez metforminy po okresie 6 miesięcy obserwacji.....	45
7	Ocena bezpieczeństwa i tolerancji terapii metforminą.....	46
8	Ocena satysfakcji z leczenia podczas 6 miesięcznej obserwacji w grupie stosującej metforminę.....	47
9	Porównanie satysfakcji z leczenia przed i po 6 miesięcznej obserwacji w grupie stosującej metforminę i grupie bez metforminy.....	47
OMÓWIENIE WYNIKÓW.....		48
WNIOSKI.....		57
PIŚMIENNICTWO.....		68
STRESZCZENIE.....		73
SPIS TABEL I RYCIN.....		79
ZAŁĄCZNIK.....		80

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE

AGE	końcowe produkty glikacji białek (ang. advanced glycation end products)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
APG	średnie stężenie glukozy w osoczu (ang. average plasma glucose)
AViscBF	Zawartość tkanki wisceralnej na brzuchu (Abdominal Visceral Body Fat)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
CChN	cukrzycowa choroba nerek
KT	tomografia komputerowa
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM1 i DM2	cukrzyca typu 1 i typu 2
DTSQ	Kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy (ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)
DXA	technika absorbcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (ang. dual-energy X-ray absorptiometry)
EDC	Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study
EURODIAB	The epidemiology and prevention of Diabetes
eGDR	oszacowany wskaźnik dystrybucji glukozy (ang. estimated glucose distribution rate)
EGIR	European Group of the Study on Insulin Resistance
FDA	Agencję do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

FSIGT	poszerzony test OGTT (ang. frequently sampled intravenous glucose tolerance test)
FPG	glikemia na czczo (ang. fasting plasma glucose)
GDR	wskaźnik dystrybucji glukozy (ang. glucose distribution rate)
GFR	wskaźnik filtracji kłębkowej (ang. glomerular filtration rate)
GLUT	białko transportujące glukozę (ang. glucose transporter)
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteiny o dużej gęstości (ang. High- density lipoprotein)
HOMA	Homeostatic Model Assessment
IDF	International Diabetes Federation
IFIT	intensywna czynnościowa insulinoterapia (ang. intensive functional insulin therapy)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
IMT	wskaźnik intima/media (ang. intima/media thickness)
IR	insulinooporność (ang. insulin resistance)
LDL	lipoproteiny o małej gęstości (ang. Low- density lipoprotein)
MRI	rezonans magnetyczny
PoProStu	Poznańskie Badania Prospektywne (ang. Poznań Prospective Study)
PPG	glikemia poposiłkowa (ang. postprandial plasma glucose)
RRsk	ciśnienie tętnicze skurczowe
RRrozk	ciśnienie tętnicze rozkurczowe
QUICKI	Quantative Insulin Sensitivity Check Index
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
TBF	całkowita zawartość tkanki tłuszczowej (ang. Total Body Fat)
TBF-N	norma zawartości tkanki tłuszczowej dla danego pacjenta (ang. Total Body Fat-Norm)

TCH	cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)
TG	trójglicerydy (ang. triglyceride)
TrBF	zawartość tkanki tłuszczowej ViScan (ang. Trunk Body Fat tułowiu)
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WC	obwód tali (ang. waist circumference)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation)
WHR	wskaźnik talia/biodra (ang. Waist to Hip Ratio)
VAI	index otyłości brzusznej (ang. Visceral Adiposity Index)
ViscBF	zawartość tkanki tłuszczowej wisceralnej (ang. Visceral Body Fat)
ZM	zespół metaboliczny

WSTĘP

1 Wprowadzenie.

Jednym z najpoważniejszych problemów współczesnej medycyny jest narastająca zachorowalność na cukrzycę (DM) i związane z nią przewlekłe powikłania. Dotyczy to zwłaszcza cukrzycy typu 2 (DMT2), ale stopniowo wzrasta także liczba osób z cukrzycą typu 1 (DMT1) [1]. Szacuje się, że na świecie jest około 415 milionów dorosłych z cukrzycą a do 2040 roku będzie ich około 642 miliony [2]. Główną przyczyną DMT2 jest otyłość i związane z nią zjawisko insulinooporności tkanek obwodowych. W etiologii DMT1 główną rolę ogrywa zmniejszenie wydzielania insuliny lub całkowity brak jej sekrecji, będące wynikiem autoimmunologicznego uszkodzenia komórek β trzustki. Temu typowi schorzenia towarzyszyć może również powstające pierwotnie i/lub wtórnie zjawisko insulinooporności. Lekiem, który od ponad 50 lat jest wykorzystywany w terapii DMT2 w celu poprawy insulinooporności tkanek (mięśnie szkieletowe, serce, wątroba, tkanka tłuszczowa) jest pochodna biguanidu – metformina. Poza zarejestrowanymi dotychczas wskazaniami, coraz częściej preparaty metforminy znajdują zastosowanie u pacjentów z DMT1 z nadwagą lub otyłością w skojarzonej terapii z insuliną w celu poprawy wyrównania metabolicznego.

2 Historia zastosowania biguanidów w leczeniu.

Historia leczenia biguanidami sięga czasów średniowiecza. Jako lek stosowano wówczas galeginę, alkaloid występujący w nasionach rutwicy lekarskiej (*Galega officinalis*). Już wtedy w leczeniu cukrzycy wykorzystywano jej działanie zmniejszające poliurię oraz ułatwiające oddychanie u chorych na dżumę [3]. Galegina to związek

chemiczny o budowie izoamylenguanidyny - substancji o strukturze chemicznej podobnej do metforminy [4]. Na początku lat 20. XX wieku pochodne guanidyny były stosowane w leczeniu DMT2. Jednak ze względu na występowanie licznych działań niepożądanych nie znalazły większego uznania klinicystów. W 1926 roku Franke i wsp. zaobserwowali, że pochodne guanidyny (dekametylenodiguanidyny i dodekametylenodiguanidyny) mogą prowadzić do uszkodzenia wątroby i nerek [5]. Dlatego też dalsze badania nad ich zastosowaniem, zwłaszcza w erze odkrycia insuliny, zostały zarzucone. Przypadek sprawił, że ponownie zainteresowano się działaniem biguanidów w latach 40. XX wieku. Zastosowane podczas II wojny światowej takie leki jak paludrin (przeciw malarii) oraz flumanina (przeciw grypie) wykazywały dodatkowe działanie przeciwhiperglykemiczne. W latach 50. XX wieku francuski lekarz Sterne, prowadząc badania nad metforminą zaobserwował, że charakteryzuje się ona niewielką toksycnością. Od tej pory pojawiło się wiele badań nad tą grupą leków [6, 7]. Dotyczyły one przede wszystkim biguanidów innych niż metformina (fenformina i buformina). Leki te jednak wycofano z rynku farmaceutycznego ze względu na obserwacje wskazujące na zwiększenie częstości występowania kwasicy mleczanowej. Na taką decyzję wpłynęły przede wszystkim wyniki badania University Group Diabetes Program (UGDP) opublikowane w 1975 roku [8]. Mimo iż negatywna ocena biguanidów dotyczyła fenforminy, to skutki kliniczne objęły całą grupę preparatów. Ponowna rejestracja metforminy przez amerykańską Agencję do Spraw Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) nastąpiła w 1995 roku po opublikowaniu przez DeFronzo i Goodmana wyników badań Multicenter Metformin Study Group [9]. W większości krajów europejskich, w tym także w Polsce, metformina pozostawała nadal w użyciu, chociaż tylko w niewielkim zakresie. Na ostateczny powrót metforminy do praktyki klinicznej i uznanie jej wielokierunkowego, korzystnego działania metabolicznego oraz roli w procesie ograniczania ryzyka rozwoju powikłań

naczyniowych u chorych na cukrzycę, wpłynęły wyniki opublikowanego w 1998 roku badania United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 34) [10]. Potwierdzono w nim zasadniczą rolę tego preparatu w leczeniu DMT2, zwłaszcza u osób otyłych. Metformina, poprzez hamowanie wątrobowej produkcji glukozy (glukoneogenezy), zwiększanie glikolizy beztlenowej w tkankach obwodowych oraz hamowanie wchłaniania glukozy i innych heksoz z przewodu pokarmowego, powoduje znaczne obniżenie wartości glikemii na czczo i w mniejszym stopniu glikemii poposiłkowej.

3 Wielokierunkowe działanie metforminy.

W latach 90 –tych XX wieku w wielu doniesieniach naukowych potwierdzono wielotorowe działanie metforminy. Lek ten hamuje utlenianie kwasów tłuszczowych i oksydacyjną dekarboksylację pirogronianu, zwiększa przyswajanie glukozy przez tkankę tłuszczową i nasila reestryfikację wolnych kwasów tłuszczowych. Na tej drodze zapobiega lipolizie oraz uwalnianiu wolnych kwasów tłuszczowych do krwi. Metformina zwalnia także nasilone w przebiegu cukrzycy przemiany w cyklu glukoza–kwasy tłuszczowe (cykl Randle’a) oraz zwiększa aktywność lipazy lipoproteinowej i osoczowy klirens triglicerydów. W licznych badaniach udowodniono korzystny wpływ metforminy na modyfikację profilu lipidowego u chorych z DMT2 (obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triglicerydów) [11, 12]. Lek ten ponadto zmniejsza stężenie wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy [13]. Po opublikowaniu wyników badania UKPDS 34 i 35 zwrócono uwagę na jej kardioprotekcyjny efekt oraz wpływ na poprawę struktury i czynności naczyń (pomiar grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej – CIMT-cariotid intima-media thickness) [10, 14]. Poprawia ona relaksację naczyń krwionośnych i funkcję rozkurczową lewej komory [15]. Metformina wpływa korzystnie na procesy krzepnięcia i fibrynolizy, a także zwiększa

stężenie tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, tissue plasminogen activator), zmniejsza stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI, plasminogen activator inhibitor) oraz przyczynia się do wydłużenia czasu krzepnięcia i zmniejszenia aktywności czynnika VII [16-18]. Metformina ma również właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne. W randomizowanych badaniach u chorych otrzymujących meforminę zaobserwowano obniżenie stężenia białka C-reaktywnego oraz nasilenie obrony antyoksydacyjnej poprzez wpływ na czynność mitochondriów (hamowanie kompleksu I łańcucha oddechowego [19, 20]. Wskazaniem do stosowania metforminy są także inne stany związane ze zjawiskiem insulinooporności. Zalicza się do nich: zespół policystycznych jajników, niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NASH, non-alcoholic steatohepatitis) oraz zespół lipodystrofii związany z leczeniem antywirusowym (HART, highly active antyretroviral therapy) u osób zakażonych wirusem HIV [21-23].

Wielkie nadzieje wiąże się ostatnio z ujawnieniem wpływu metforminy na aktywność kinazy białkowej zależnej od AMP. Może to sugerować jej przydatność w hamowaniu wzrostu niektórych nowotworów, na przykład raka piersi [24].

4 Działania niepożądane metforminy.

Najpoważniejszym, ale stosunkowo rzadkim powikłaniem metabolicznym które może wystąpić w związku z terapią metforminą jest kwasica mleczanowa [25]. Zła kontrola metaboliczna cukrzycy, podeszły wiek a także nadmierne spożycie alkoholu, uszkodzenie wątroby lub niedotlenienie tkanek sprzyjają zwiększonemu wytwarzaniu i gorszemu metabolizmowi mleczanu. W konsekwencji zwiększa się ryzyko wystąpienia ostrego powikłania cukrzycy.

Stosunkowo częstym działaniem niepożądanym metforminy będącym przyczyną zaprzestania terapii są zaburzenia żołądkowo- jelitowe pod postacią: nudności,

wymiotów, biegunki wzdęć i bólów brzucha [26]. Objawy te występują zwłaszcza na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Sposobem na zwiększenie tolerancji metforminy jest rozpoczynanie terapii od małych dawek i stopniowe ich zwiększanie.

W badaniach często odnotowano również występujące po metforminie zaburzenia smaku i brak apetytu. Bardzo rzadko pojawić się mogą też reakcje skórne w postaci rumienia, pokrzywki i świądu skóry. U pacjentów stosujących metforminę przez wiele lat obserwowano zmniejszone wchłanianie witaminy B12 i kwasu foliowego i w konsekwencji klasyczną niedokrwistość makrocytową [27]. W trakcie terapii skojarzonej z insuliną może wystąpić hipoglikemia.

5 Kryteria wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 1.

Skuteczne leczenie DMT1 polega na uzyskiwaniu określonych w zaleceniach celów terapeutycznych w zakresie gospodarki węglowodanowej, lipidowej, ciśnienia tętniczego krwi oraz utrzymywanie prawidłowej masy ciała i wskaźników BMI (Body Mass Index) i WHR (Waist-hip ratio).

Obecnie w praktyce klinicznej najczęściej ocenianymi parametrami wyrównania metabolicznego cukrzycy są: hemoglobina glikowana (HbA_{1c}), glikemie uzyskane z codziennej samokontroli, stężenia lipidów i wartości ciśnienia tętniczego krwi (RR). HbA_{1c} jest przydatnym retrospektywnym wskaźnikiem, odzwierciedlającym średnie stężenie glukozy w ciągu ostatnich 120 dni. Zalecana wartość HbA_{1c} jako cel ogólny wynosi <7 % (53 mmol/mol), a w DMT1, przy braku zwiększonego ryzyka hipoglikemii i negatywnego wpływu na komfort życia $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Zalecane glikemie w samokontroli prowadzonej przy użyciu glukometru wynoszą na

czczo i przed posiłkami: 70–110 mg/dl (3,9–6,1 mmol/l) i 2 godziny po posiłku < 140 mg/dl (7,8 mmol/l).

Na wyrównanie metaboliczne cukrzycy składają się także parametry gospodarki lipidowej takie jak: stężenie cholesterolu całkowitego: < 175 mg/dl (< 4,5 mmol/l), stężenie cholesterolu frakcji LDL: < 70 mg/dl (< 1,9 mmol/l) u osób w wieku co najmniej 40 lat; dopuszcza się stężenie cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) u osób poniżej 40 rż, u chorych na cukrzycę i chorobę niedokrwienną serca: < 70 mg/dl (< 1,9 mmol/l); stężenie cholesterolu frakcji HDL: > 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) [dla kobiet wyższe o 10 mg/dl (o 0,275 mmol/l)]; stężenie cholesterolu „nie HDL”: < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l); stężenie triglicerydów: < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l).

W DMT1 zaleca się wartości ciśnienia tętniczego krwi: skurczowe poniżej 140 mm Hg i rozkurczowe poniżej 85 mm Hg [28].

6 Końcowe produkty glikacji białek w ocenie wyrównania metabolicznego cukrzycy.

Uszkodzenia tkanek spowodowane nagromadzeniem produktów nieenzymatycznej glikacji białek są jedną z głównych przyczyn powstawania wielu głównych powikłań cukrzycy o charakterze mikro- i makroangiopatii [29, 30].

W wyniku reakcji nieenzymatycznego połączenia grupy aldehydowej cukrowca z grupą aminową białka powstaje labilna zasada Schiffa (aldoimina). Reakcja ta jest łatwo odwracalna przez obniżenie stężenia glukozy. Po kilku tygodniach związek ten podlega powolnemu przegrupowaniu z wytworzeniem produktu Amadoriego. Reakcja ta jest również odwracalna, a stan równowagi osiąga po 28 dniach. Białka o dłuższym okresie półtrwania pozostające przez dłuższy czas w organizmie podlegają dalszym przekształceniom (oksydacji, dehydratyzacji i kondensacji z innymi grupami

aminowymi) o wspólnej nazwie reakcji Maillarda. Powstałe w jej wyniku końcowe produkty zaawansowanej glikacji (ang. advanced glycation endproducts – AGEs) są produktami trwałymi, nieodwracalnymi, o zdolności do tworzenia wiązań krzyżowych między białkami oraz specyficznych właściwościach spektrofotometrycznych (fluorescencja o określonej długości fali). Tę właściwość wykorzystuje się do nieinwazyjnego pomiaru zawartości zaawansowanych produktów glikacji białek w skórze np. za pomocą urządzenia AGE Reader. Wynik badania może odzwierciedlać wyrównanie metaboliczne cukrzycy w czasie dłuższym niż wartość glikowanej hemoglobiny [31].

7 Problem nadwagi, otyłości i insulinooporności w cukrzycy typu 1.

Częstość występowania zespołu metabolicznego w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 waha się od 15 % wg definicji WHO poprzez 20% wg definicji IDF i wyników badania PoProStu aż do 38% u mężczyzn i 40% u kobiet wg NECP [32, 33].

Cukrzyca typu 1 kojarzona jest powszechnie z występowaniem u szczupłych dzieci i dorastającej młodzieży. Pogląd ten umacnia dodatkowo wyraźny spadek masy ciała towarzyszący początkom choroby. Stanowi on bowiem, obok poliurii i polidypsji zasadniczą składową triady objawów, na podstawie której rozpoznaje się DMT1. Zastosowanie metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii w leczeniu DMT1 jest zalecanym i najlepszym sposobem zapobiegania przewlekłym powikłaniom o charakterze mikro i makroangiopatii, jednak może być związany z przyrostem masy ciała. Zwiększenie masy ciała i otyłość brzuszna u osób z cukrzycą są aktualnie uznawane za główny efekt uboczny tej powszechnie stosowanej metody. Substytucyjne leczenie hormonem o silnym, anabolizującym działaniu, podawanie

ponadfizjologicznych dawek insuliny, a także brak redukcji dawki w okresie remisji choroby, powoduje wiele biochemicznych i klinicznych następstw. Zwiększone łaknienie w czasie lekkiej hipoglikemii, a także „przeinsulinowanie” prowadzi do zmniejszenia wrażliwości komórek na działanie insuliny (insulinooporność receptorowa i pozareceptorowa). Sprzyja to przyrostowi masy ciała i powstawaniu mechanizmu „błędnego koła”. W następstwie dochodzi do dalszego zwiększania dobowej dawki insuliny, a w efekcie do rozwoju zespołu metabolicznego i progresji przewlekłych powikłań choroby, zarówno o charakterze mikro- jak i makroangiopatii cukrzycowej.

Zmniejszenie wrażliwości komórek na działanie insuliny związane z wpływem czynników środowiskowych (duża dostępność do niezdrowej żywności i brak ruchu), a także predyspozycja genetyczną sprzyjają przyrostowi masy ciała i zwiększaniu zawartości tkanki tłuszczowej nawet u osób z DMT1, fenotypowo nie związanych z predyspozycją do gromadzenia tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej [34, 35]. Zjawisko insulinooporności (IR) to z definicji zmniejszona odpowiedź komórek docelowych na działanie insuliny, mimo prawidłowego a nawet zwiększonego stężenia tego hormonu [36]. Powszechnie łączona wyłącznie z DMT2, występuje także u osób z autoimmunologicznym podłożem schorzenia. U osób z DMT1 insulinooporność może być obecna już w momencie rozpoznania cukrzycy (double diabetes), lub narasta z czasem jej trwania [37, 38]. Insulinooporność u pacjentów z cukrzycą typu 1 może być związana z predyspozycją genetyczną (geny odpowiedzialne za prawidłowe działanie transporterów GLUT 4 oraz za masę komórek beta trzustki), ale przede wszystkim jest związana ze stylem życia pacjentów, paleniem papierosów i współwystępowaniem nadwagi i otyłości. Nie bez wpływu na zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny u pacjentów DMT1 pozostaje stosowanie insuliny egzogennej, podawanej podskórnie, która w znacznie mniejszym stopniu hamuje wątrobową produkcję glukozy [39].

Rozwojowi insulinooporności sprzyja także zjawisko glukotoksyczności. Badania naukowe potwierdzają toksyczny wpływ hiperglikemii na późniejszą kontrolę glikemii (zjawisko pamięci hiperglikemii). Powszechnym zjawiskiem powodującym nie tylko przyrost masy ciała, ale także wzrost insulinooporności jest przeinsulinowanie w następstwie stosowania zbyt dużych względem potrzeb organizmu dawek insuliny. Wykazano, iż hiperinsulinemia w większym stopniu niż hiperglikemia sprzyja rozwojowi insulinooporności [40].

8 Wpływ przyrostu masy ciała i zwiększonej zawartości tkanki tłuszczowej na wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 1.

Zwiększenie masy ciała u pacjentów z DMT1 nie pozostaje bez wpływu na ich wyrównanie metaboliczne. Zgodnie z wynikami badań DCCT i EURODIAB zwiększenie masy ciała, związane z leczeniem metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii, łączy się z pogorszeniem parametrów lipidowych i wzrostem wartości ciśnienia tętniczego. Udowodniony jest także związek pomiędzy przyrostem masy ciała a zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę. Największe jednak metaboliczne niebezpieczeństwo stanowi zwiększenie zawartości tkanki tłuszczowej wisceralnej, zgromadzonej w obrębie jamy brzusznej. To właśnie nadmierna ilość tłuszczu trzewnego jest odpowiedzialna za obniżenie wartości wskaźnika dystrybucji glukozy (eGDR) oraz zmniejszenie wrażliwości tkanek obwodowych na działanie insuliny. Zwiększenie ilości tkanki wisceralnej jest także główną przyczyną powikłań kardiologicznych u nastolatków i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 [41]. Ponadto najważniejszym i najbardziej powszechnym efektem nadmiernej masy ciała u pacjentów z DMT1 jest pogorszenie wyrównania metabolicznego ocenianego wartością

hemoglobiny glikowanej - głównego wskaźnika ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy [42].

9 Zwiększona masa ciała i zawartość tkanki tłuszczowej a powikłania cukrzycy.

Istnieje wiele dowodów na związek otyłości i nadwagi oraz zespołu metabolicznego z rozwojem przewlekłych powikłań o charakterze makroangiopatii u pacjentów z cukrzycą typu 2. W grupie pacjentów z DMT1, stwierdzono podobną zależność [43]. Nadwaga i otyłość związane są także z występowaniem powikłań o charakterze mikroangiopatii [44]. Przyrost masy ciała postępujący w związku z wiekiem oraz z czasem trwania cukrzycy jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju neuropatii cukrzycowej i zespołu stopy cukrzycowej [38].

10 Metody pomiaru tkanki tłuszczowej i insulinooporności.

Zwiększona zawartość tkanki tłuszczowej wisceralnej jest udowodnionym w wielu badaniach czynnikiem ryzyka chorób serca i chorób metabolicznych. Istotne znaczenie dla klinicystów, a także w prowadzeniu badań naukowych, ma ocena zawartości tkanki tłuszczowej u danego pacjenta. Bardzo dokładne metody pomiaru takie jak tomografia komputerowa (CT), rezonans magnetyczny (MRI) czy technika absorbcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA) ze względu na brak powszechnej dostępności i szkodliwość efektów ubocznych nie mogą być powszechnie stosowane w codziennej praktyce klinicznej. W ostatnich latach pojawiły się na rynku urządzenia oceniające zawartość tkanki tłuszczowej całkowitej i

wisceralnej przy użyciu metody bioimpedancji elektrycznej. Dokładność tego nieinwazyjnego badania jest porównywalna z wynikami uzyskanymi przy użyciu rezonansu magnetycznego [45].

Metody pomiaru insulinooporności u osób z DMT1 nie są tak proste i powszechnie dostępne. Złotym standardem do oceny wrażliwości tkanek na działanie insuliny jest klamra hiperinsulinemiczno-euglikemiczna. Metoda opracowana przez De Fronzo polega na jednoczesowym dożylnym wlewie insuliny i glukozy. Wrażliwość na insulinę jest ustalana na podstawie szybkości wlewu glukozy po uzyskaniu stabilnego poziomu glikemii w czasie 30 ostatnich minut trwania badania. Szybkość wlewu glukozy odpowiada wychytowi glukozy przez tkanki, który nazywany jest wskaźnikiem dystrybucji glukozy (GDR). Wartość GDR równa i mniejsza od 4,0 mg/kg/min wskazuje na insulinooporność. Wartość GDR równa lub większa od 7,5 mg/kg/min odpowiada prawidłowej wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Natomiast wartości GDR pomiędzy 4,0 a 7,5 mg/kg/min są uznawane za wczesne wykładniki insulinooporności [46]. Jednakże czasochłonność oraz koszty tego badania uniemożliwiają powszechne jego zastosowanie w praktyce klinicznej.

Dużo prostszą metodą do oceny insulinooporności są pośrednie wskaźniki insulinooporności. Wskaźniki takie jak HOMA czy Quicki mają zastosowanie jedynie u pacjentów z cukrzycą typu 2 i z zachowaną szczątkową sekrecją insuliny. Markerem insulinooporności w badaniach laboratoryjnych jest także zwiększona wartość aminotransferaz (ALT, AST) oraz gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) - świadczące o stłuszczeniu wątroby (oporność hepatocytów na insulinę). [47]. Wartość GGTP jest podwyższona u osób otyłych i koreluje z wskaźnikiem insulinooporności HOMA. Aby ocenić oporność na działanie insuliny można także przeliczyć dobową dawkę insuliny na kilogram rzeczywistej masy ciała [48].

Jednym z bardzo użytecznych markerów insulinooporności jest oszacowany wskaźnik dystrybucji glukozy (estimated glucose disposal rate – eGDR). Oblicza się go na podstawie równania matematycznego szacując wychwyty glukozy przez tkanki. Do jego ustalenia niezbędne są dane kliniczne takie jak: obecność lub brak nadciśnienia tętniczego, stężenie w surowicy TG i frakcji HDL cholesterolu, dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 oraz wartość hemoglobiny glikowanej (HbA1) i wartość wskaźnika WHR. Wyliczona wartość koreluje z wynikami uzyskanymi podczas badania insulinooporności metodą klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej, a także z ilością tkanki tłuszczowej trzewnej. Wskaźnik eGDR wykorzystywany był w wielu badaniach takich jak DCCT, EDC i może służyć jako wczesny wskaźnik ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań o charakterze makroangiopatii cukrzycowej [49].

11 Zastosowanie metforminy w cukrzycy typu 1.

Głównymi metodami zmniejszenia insulinooporności oraz redukcji masy ciała jest regularny wysiłek fizyczny oraz przestrzeganie zasad zdrowego żywienia. Często jednak zmiana nawyków behawioralnych nie jest możliwa u danego pacjenta lub nie przynosi oczekiwanych efektów. W tych przypadkach rozważa się zastosowanie dodatkowej farmakoterapii. Metformina, jako lek zwiększający wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny, może mieć korzystny efekt metaboliczny, zwłaszcza u pacjentów z DM1 ze współistniejącym nadmiarem tkanki tłuszczowej i cechami insulinooporności.

W piśmiennictwie istnieje kilka prac opisujących korzystny efekt działania metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 1 [50, 51]. Badania te były jednak zazwyczaj prowadzone na małych grupach pacjentów, a okres obserwacji był stosunkowo krótki.

Metaanaliza podsumowująca te badania wskazała na konieczność dalszych badań nad zastosowaniem metforminy w cukrzycy typu 1 [52].

Istotnym czynnikiem zwiększającym skuteczność terapii w cukrzycy jest satysfakcja z leczenia, która może mieć wpływ na stopień stosowania się do zaleceń lekarskich i uzyskiwane wyniki w zakresie wyrównania metabolicznego cukrzycy. Dołączenie dodatkowej terapii w postaci systematycznego przyjmowania doustnego preparatu, mogącego wywołać istotne działania niepożądane dla pacjenta stosującego już metodę intensywnej czynnościowej insulinoterapii, może zmniejszyć komfort życia i zadowolenie z leczenia. Ten aspekt u osób cukrzycą typu 1, u których dołączono do leczenia insuliną metforminę, nie jest dostatecznie zbadany.

CELE PRACY

Celem pracy była ocena skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji i satysfakcji leczenia metforminą w skojarzeniu z insuliną podawaną w modelu intensywnej czynnościowej insulinoterapii u osób z typem 1 cukrzycy i nadmiarem tkanki tłuszczowej.

MATERIAŁ I METODY

1 Grupa badana.

Do badania włączono 150 kolejnych osób z cukrzycą typu 1 leczonych metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii ze zwiększoną zawartością tkanki tłuszczowej ocenianą metodą bioimpedancji elektrycznej i hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2010-2014. Badaną grupę podzielono w stosunku 2:1, u 100 osób włączono metforminę na początku obserwacji, a 50 osób stanowiło grupę kontrolną dobraną do grupy leczonej metforminą pod względem płci, wieku, czasu trwania cukrzycy i zawartości tkanki tłuszczowej. Badanie miało charakter badania obserwacyjnego.

Badanie uzyskało zgodę Komisji ds. Etyki i Badań Naukowych przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu nr 708/10 i jest zarejestrowane pod numerem NCT01889706 w spisie badań klinicznych- clinicaltrials.

Wszystkie osoby, biorące udział w badaniu, zostały poinformowane o jego celu i wyraziły na nie zgodę.

1.1. Kryteria włączenia:

1. Cukrzyca typu 1 potwierdzona autoimmunologicznie
2. zwiększona zawartość tkanki tłuszczowej zgodnie z normami WHO dla danego wieku i płci
3. Wiek > 18 lat

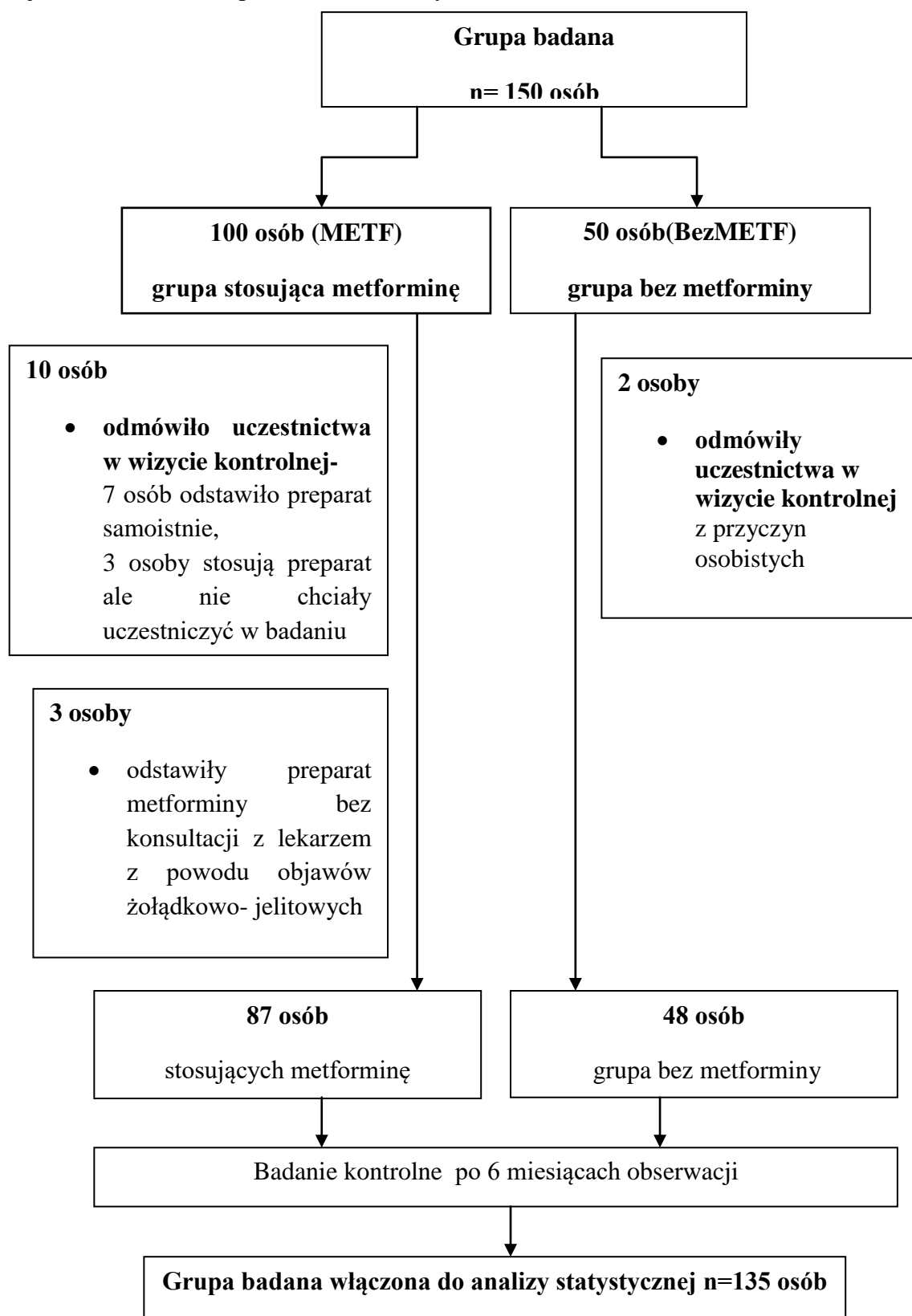
4. Czas trwania cukrzycy >3 lat
5. HbA1C >7,5%
6. Leczenie metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii
7. Brak innych istotnych chorób towarzyszących (niewyrównana niedoczynność tarczycy, ostry zespół wieńcowy, ostra infekcja)
8. Świadoma zgoda na udział w badaniu

1.2. Kryteria wyłączenia:

1. Zdekompensowana metabolicznie cukrzyca z acetonurią
2. Brak współpracy pacjenta
3. Brak samodzielnej kontroli przez pacjenta glikemii i acetonurii
4. Nieświadomość hipoglikemii lub nawracające ciężkie hipoglikemie (definiowane jako więcej niż 2 epizody hipoglikemii niższej niż 70 mg/dl z utratą przytomności lub wymagające pomocy osób trzecich w czasie ostatnich 3 miesięcy)
5. Nawracające kwasice ketonowe cukrzycowe (więcej niż 2 epizody w czasie ostatniego roku)
6. Inna poważna choroba, ciąża lub kobiety aktywne seksualnie nie zgadzające się na stosowanie antykoncepcji.
7. Przewlekła choroba nerek z $eGFR < 45 \text{ mL / min / } 1,73 \text{ m}^2$
8. Cechy uszkodzenia wątroby (ALT, AST – 3 x powyżej wartości referencyjnej)
9. Alkoholizm

Analizie statystycznej poddano 135 osób – 87 z grupy leczonej metforminą i 48 z grupy bez metforminy. Z wstępnie zakwalifikowanych 150 badanych: 12 osób odmówiło udziału w wizycie kontrolnej po 6 miesiącach (10 osób z grupy stosującej metforminę i 2 osoby z grupy bez metforminy) oraz 3 osoby odstawiły preparat

metforminy bez konsultacji z lekarzem z powodu wystąpienia wczesnych objawów nietolerancji (wzdęcia, uczucie ciężkości w jamie brzusznej, metaliczny smak u jamie ustnej). Schemat badania przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1 Schemat badania

2 Metody.

W badanej grupie osób z DMT1 przed rozpoczęciem badania i po 6 miesiącach obserwacji zebrano i oceniono poniższe dane:

2.1 Wywiad, badanie przedmiotowe oraz parametry antropometryczne.

Z wywiadu i ankiety uzyskano informacje dotyczące:

- a) wywiadu rodzinnego (występowania cukrzycy typu 1 i 2, chorób układu sercowo- naczyniowego)
- b) ilości spożywanego alkoholu,
- c) palenia papierosów
- d) dobowego zapotrzebowanie na insulinę (DDI)
- e) stosowanych leków
- f) wysiłku fizycznego (częstotliwość i natężenie wysiłku fizycznego/tydzień)
- g) nawyków żywieniowych - ilości spożywanych wymienników węglowodanowych (WW) na dobę
- h) częstości występowania epizodów hipoglikemii w tym hipoglikemii ciężkiej (zgodnie z przyjętą wcześniej definicją)
- i) częstości i wyników kontroli glikemii
- j) częstości wyników pomiaru acetonu w moczu

Z badania przedmiotowego uwzględniono w pracy następujące dane:

- a) wzrost (m) i masę ciała (kg); obliczono wskaźnik masy ciała [BMI- (kg/m^2)],
- b) obwód pasa (cm) i obwód bioder (cm) - trzy pomiary; obliczono średnią; wyliczono wskaźnik talia/biodro (WHR).

- c) ciśnienie tętnicze krwi skurczowe i rozkurczowe (dwukrotne pomiar) za pomocą sfigmomanometru metodą Korotkova (mmHg) w pozycji siedzącej, po 5- minutowym odpoczynku

2.2 Ocena przewlekłych powikłań cukrzycy.

W grupie badanej oceniono obecność powikłań cukrzycy o charakterze mikroangiopatii na początku obserwacji: (retinopatii, cukrzycowej choroby nerek i neuropatii cukrzycowej). Ze względu na tylko 6 miesięczny okres obserwacji nie przeprowadzono kontrolnych badań.

2.2.1 Ocena cukrzycowej choroby nerek (CChN).

W grupie badanej dokonano oceny wskaźnika albumina/kreatynina w porannej porcji moczu. Za dodatni wynik uznawano wartość wskaźnika albumina/kreatynina > 30 mg/g. W przypadku dodatniej wartości wskaźnika zalecano powtórne jego oznaczenie po okresie 3 miesięcy. CChN rozpoznawaną przed rozpoczęciem obserwacji klasyfikowano wg wyniku oszacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej: stadium G1 (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²), stadium G2 (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²), stadium G3a (eGFR45-59 ml/min/1,73 m²), stadium G3b (eGFR30-45 ml/min/1,73 m²) stadium G4 (eGFR 5-29 ml/min/1,73 m²) i stadium G5 (eGFR<15 ml/min/1,73 m² lub leczenie dializami) [53]

2.2.2 Ocena retinopatii cukrzycowej.

Oftalmoskopową ocenę dna oka przeprowadzono po rozszerzeniu źrenicy. Retinopatię cukrzycową rozpoznawano przy stwierdzeniu co najmniej jednego mikroaneuryzmatu w każdym oku. Klasyfikację retinopatii cukrzycowej zastosowano

wg American Academy of Ophthalmology z podziałem na: retinopatię nieproliferacyjną: łagodną, umiarkowaną i ciężką, retinopatię proliferacyjną oraz makulopatię cukrzycową [79].

2.2.3 Ocena neuropatii cukrzycowej.

Oceny neuropatii cukrzycowej dokonywano badając czucie dotyku za pomocą monofilamentu Semmesa-Weinsteina o ucisku 10g. Czucie wibracji oceniono za pomocą kamertonu (128MHz), a czucie temperatury za pomocą walca z metalową i plastikową końcówką (Tiptherm) oraz badając odruch skokowy. Neuropatię obwodową rozpoznawano na podstawie obecności dwóch lub więcej z czterech składowych: obecność objawów neuropatii, zaburzenie czucia dotyku i/lub wibracji lub brak odruchu skokowego.

2.2.4 Makroangiopatia.

Makroangiopatia definiowana była jako występowanie zmian w naczyniach o średnim i dużym kalibrze. Makroangiopatię rozpoznawano u pacjentów z rozpoznaną wcześniej chorobą niedokrwienną serca, po udarze mózgu oraz z miażdżycą tętnic odwodowych (tętnic szyjnych, tętnic kończyn dolnych) potwierdzoną badaniem dopplerowskim.

2.3 Ocena występowania chorób towarzyszących.

Nadciśnienie tętnicze krwi rozpoznawano na podstawie podwyższonych wartości: ciśnienie tętnicze skurczowe powyżej 140 mmHg, ciśnienie rozkurczowe powyżej 90

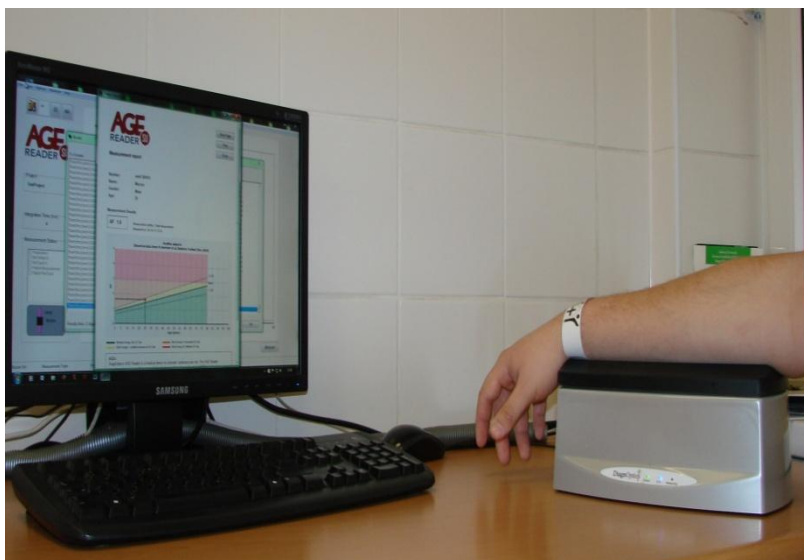
mmHg zgodnie z zasadami wyszczególnionymi w rozdziale badanie przedmiotowe. Potwierdzenia występującego już schorzenia dokonano na podstawie stosowania przez pacjentów leków hipotensyjnych- co najmniej jeden lek w minimalnej dawce. W trakcie obserwacji pacjenci nie mieli modyfikowanych dawek leków hipotensyjnych. Jedyne interwencje jakie mogły być wykonane w terapii hipotensyjnej były dozwolone w przypadku nagłego wzrostu wartości ciśnienia zagrażającego zdrowiu i życiu pacjenta. Podczas 6 miesięcznej obserwacji z relacji pacjentów i na podstawie przeprowadzonej ankiety nie doszło do sytuacji zmiany dawek leków w grupie badanej.

Dyslipidemię u pacjentów rozpoznawano na podstawie wartości parametrów lipidowych zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego przedstawionymi w rozdziale badania laboratoryjne. Potwierdzenia występującej wcześniej dyslipidemii dokonano na podstawie stosowania leków z grupy statyn. Ze względu na protokół badania przy stwierdzeniu wartości parametrów lipidowych wykraczających poza normy wartości zalecanych przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne nie zmieniano modelu terapii statynami celem oceny wpływu preparatów metforminy na parametry gospodarki lipidowej.

2.4 Ocena autofluorescencji skóry.

Przeprowadzono nieinwazyjne badanie akumulacji zaawansowanych produktów glikacji białek w tkankach na podstawie poziomu autofluorescencji skóry. Pomiar wykonano z zastosowaniem urządzenia AGE-Reader (DiagnOptics Technologies B.V.,Holandia, typ 214D00102). Urządzenie to posiada źródło światła promieniowania ultrafioletowego w zakresie fali 300-420nm. Wskaźnik autofluorescencji (AF) jest ilorazem średniego natężenia światła emitowanego w zakresie fali 420-600nm do średniego natężenia światła w zakresie fali 300-420nm. AF jest wyrażona w jednostkach arbitralnych i mnożona przez 100. Dla każdego pacjenta AF mierzy się trzy

razy w serii, a wynik jest średnią arytmetyczną z tych ocen. Pomiar trwa 30 sekund, jest przeprowadzany w temperaturze pokojowej, na brzusznej stronie przedramienia, około 5 cm dystalnie od łokcia. Skóra musi być wolna od tatuaży, uszkodzeń oraz kosmetyków zawierających filtry UV.



Rycina 2 Pomiar zawartości AGE w skórze

3 Badania laboratoryjne.

Badania laboratoryjne wykonano w Szpitalu Miejskim im. Franciszka Raszei w Poznaniu. Krew do badań kontrolnych pobierano na czczo, z żyły zgięcia łokciowego. Materiał biologiczny w badaniach stanowiły krew pełna, osocze i surowica. Ponadto pobierano także pojedynczą próbkę moczu. Przed włączeniem do badania i po 6 miesiącach obserwacji oceniono:

- a) stężenie glukozy we krwi włośniczkowej, pobranej z opuszki palca na czczo i 2 godziny po śniadaniu – w dniu poprzedzającym zastosowanie metforminy i w dniu badania kontrolnego (wartość referencyjna odpowiednio: 70-110 mg/dl i 70-139 mg/dl),

- b) wartość glikowanej hemoglobiny (HbA1c) metodą turbidymetryczną, immunoinhibicyjną przy użyciu urządzenia Cobas 6000 (norma: 4.8-6.5%),
- c) parametry gospodarki lipidowej (stężenie cholesterolu całkowitego – TCH, frakcji HDL cholesterolu, frakcji LDL cholesterolu i triglicerydów w surowicy) metodą standardową (normy laboratoryjne: TCH: 130-200 mg/dl; 3.3-5.2 mmol/l, HDL: M: 35-70 mg/dl; 0.9-1.8 mmol/l, HDL: K: 45-80 mg/dl; 1.1-2.0 mmol/l, LDL: 60-130mg/dl; 1.5-3.4 mmol/l, TG: 30-150 mg/dl; 0.3-1.7 mmol/l) Wyliczono także nie HDL cholesterol ze wzoru: nie HDL-cholesterol= cholesterol całkowity –cholesterol frakcji HDL oraz obliczono stosunek TG/HDL,
- d) parametry nerkowe: stężenie w surowicy kreatyniny, norma: K < 0.9 mg/dl, M < 1.2 mg/dl i obliczono oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wg Modification of Diet Renal Disease Study Equation (MDRD) norma: 90-120ml/min/1,73 m²,
- e) parametry wątrobowe: oceniono aktywność w surowicy aminotransferazy asparaginianowej (AST) (wartość referencyjna: K: 10-31 U/L, M: 10-35 U/L) i alaninowej (ALT) (wartość referencyjna: K: 10-34 U/L, M:10-45 U/L) metodą standardową,
- f) ciała ketonowe oceniono w warunkach laboratoryjnych dwukrotnie przed rozpoczęciem badania i w dniu badania kontrolnego. Pomiaru ich zawartości w moczu dokonano metodą półilościową, wykorzystującą reakcję acetonu i kwasu acetoctowego z nitroprusydkiem sodu i glicyną w środowisku alkalicznym (próba Legala).

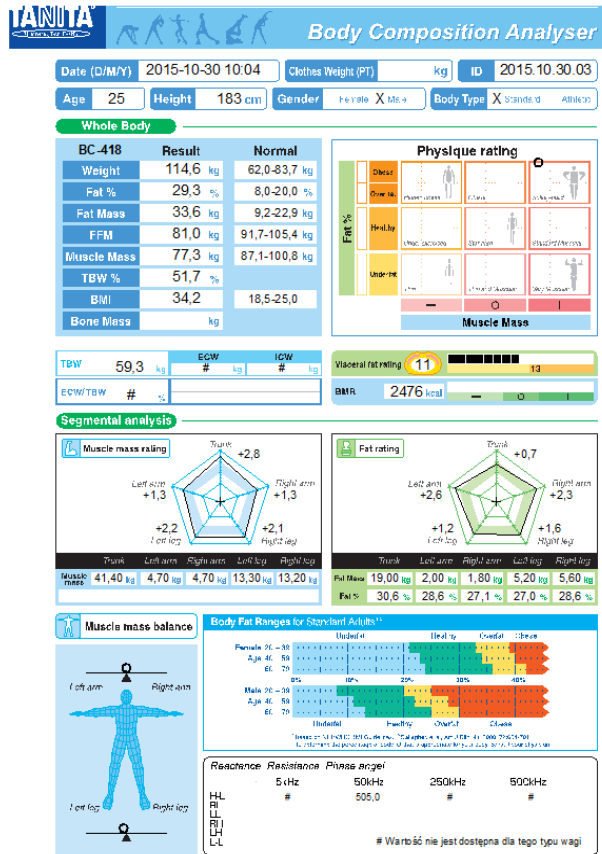
4 Ocena zawartości tkanki tłuszczowej.

4.1 Urządzenie Tanita BC 418 MA.

Ocenę zawartości całkowitej tkanki tłuszczowej, na podstawie której kwalifikowano do badania dokonano metodą bioimpedancji elektrycznej przy użyciu analizatora składu masy ciała - Tanita BC 418 MA.

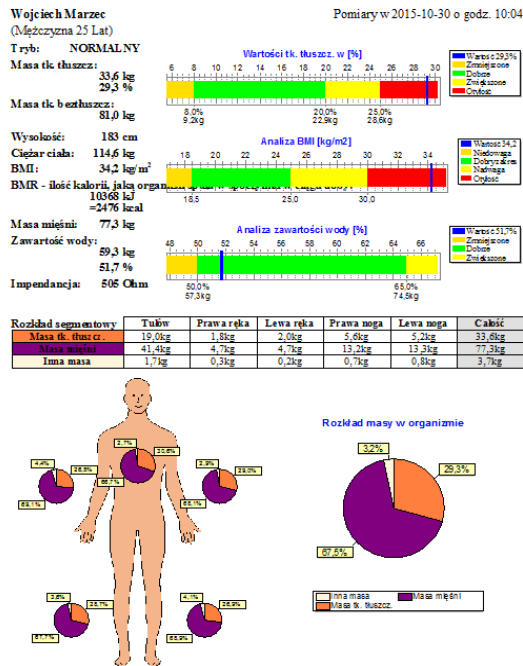
Urządzenie w ciągu 20 sekund z pomocą 8 bipolarnych elektrod dokonuje pomiaru zawartości tkanki tłuszczowej, masy mięśniowej i masy beztłuszczowej wykorzystując specjalny przetwornik umieszczony w platformie wagowej konwertujący siłę ciężkości na sygnał elektryczny. Pomiar pozwala na ocenę zawartości tkanki tłuszczowej i mięśniowej w poszczególnych segmentach ciała (lewa noga, lewa ręka, prawa noga, prawa ręka, korpus). Za pomocą tego urządzenia możemy ocenić zawartość tkanki tłuszczowej całkowitej (TBF- Total body fat) wyrażonej w kilogramach i procentach. Podczas pomiaru tkanki tłuszczowej oceniany jest także wskaźnik zawartości tkanki tłuszczowej wisceralnej (ViscBF TANITA BC- 418 MA) wyrażony jako wartość nominalna w skali 1% - 59% (rozdzielczość 0,5%).

Analizator Tanita BC 418 MA posiada atest i zgodę na zastosowanie kliniczne (certyfikat 93/42EEC- unijna norma dla urządzeń medycznych).



Rycina 3 Wydruk pomiaru zawartości tkanki tłuszczowej Tanita BC418MA strona 1

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Poznaniu
Analizator składu ciała BC-418



Rycina 4 Wydruk pomiaru zawartości tkanki tłuszczowej Tanita BC418MA strona 2



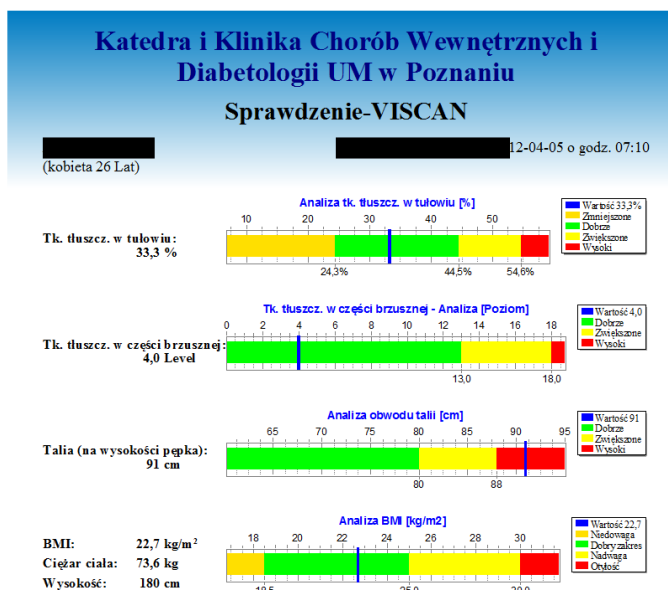
Rycina 5 Urządzenie Tanita BC418MA

4.2 Urządzenie ViScan.

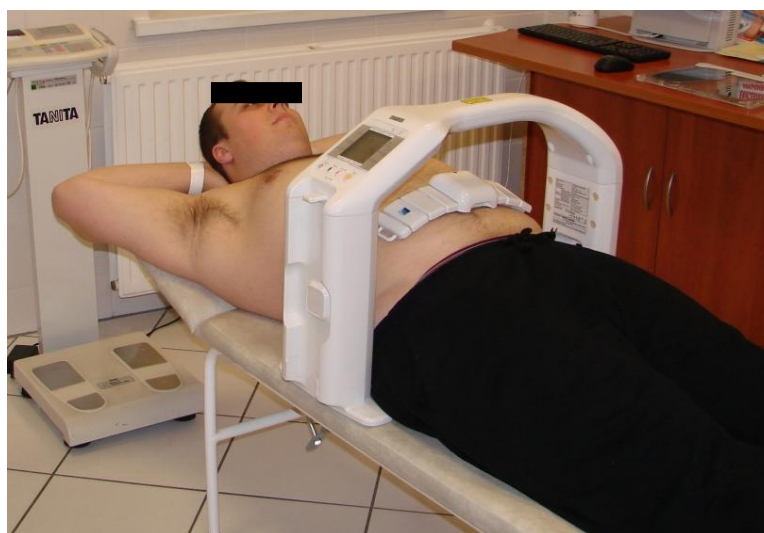
Do oceny tkanki tłuszczowej wisceralnej wykorzystano analizator Tanita ViScan AB140, który także przy użyciu metody bioimpedancji elektrycznej obejmuje bezpośrednim pomiarem obszar brzuszny i tułowia. W wyniku jego zastosowania uzyskuje się następujące wyniki:

- a) zawartość tkanki tłuszczowej brzusznej (AViscBF- Abdominal Visceral Body Fat) w skali 1-59% (rozdzielczość 0,5%) wyrażoną jako wartość nominalna (wartość $n > 13$ określa się jako wysoka zawartość tkanki tłuszczowej wisceralnej związana z insulinoopornością),
- b) procentową zawartość tkanki tłuszczowej na tułowiu w skali 5-75% (rozdzielczość 0,1%) (TrBF- Trunk Body Fat),
- c) obwód talii: 50 – 130 cm (rozdzielczość 1 cm).

Urządzenie posiada certyfikat CE oraz spełnia wymagania dyrektywy MDD93/42EEC w zakresie urządzeń medycznych.



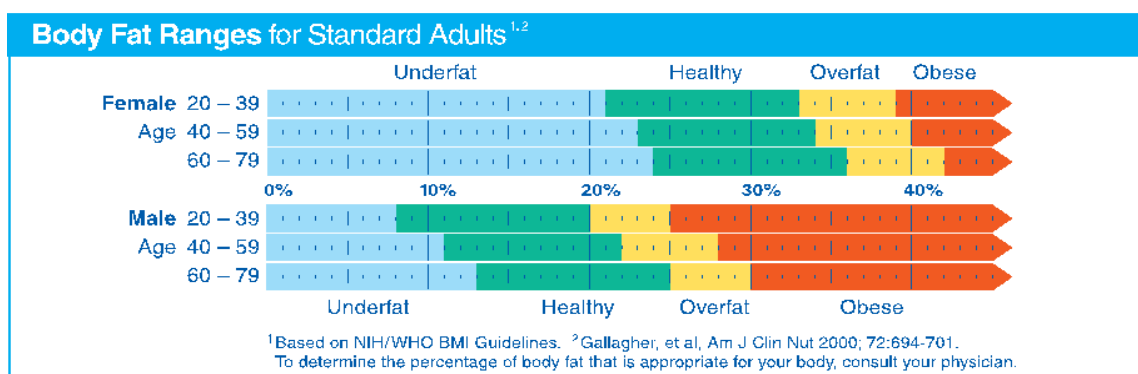
Rycina 6 Wydruk pomiaru zawartości tkanki tłuszczowej wisceralnej Tanita ViScan 140



Rycina 7 Urządzenie Tanita ViScan 140

Normy zawartości tkanki tłuszczowej dla urządzeń Tanita BC 418 MA i Tanita Vi Scan AB 140 określone są na podstawie badań Gallaghiera. W badaniach tych zawartość tkanki tłuszczowej mierzona była w trzech grupach etnicznych (rasa biała, Afroamerykanie i Azjaci), sprawdzana trzykrotnie w Uniwersytetach z Angli

(Cambridge) Stanów Zjednoczonych (Colombia) i Japonii (Jjkei), gdzie porównywano wartości pomiarów metoda bioimpedancji elektrycznej i podwójnej absorpcjometrii. Normy zawartości tkanki tłuszczowej były ustalane na 1626 osobach dorosłych z BMI <math><35 \text{ kg/m}^2</math>. W modelu regresji wieloczynnikowej normy tkanki tłuszczowej ustalane były z uwzględnieniem niezależnych czynników takich jak BMI, płeć, wiek i rasa [54]



Rycina 8 Normy zawartości tkanki tłuszczowej dla urządzenia Tanita BC 418 MA

Tabela 1 Normy zawartości tkanki tłuszczowej wisceralnej Tanita Vi Scan AB140

normy zawartości tkanki tłuszczowej wisceralnej na tułowie (poziom)	kolor	Mężczyźni	Kobiety
niski [%]	żółty	≤ 19.7	≤ 24.3
dobry [%]	zielony	19.7 - 32.1	24.3 - 44.5
podwyższony [%]	żółty	32.1 - 38.3	44.5 - 54.6
wysoki [%]	czerwony	≥ 38.3	≥ 54.6

Tabela 2 Normy obwodu talii urządzenia Tanita Vi Scan AB140

normy obwodu talii Vi Scan	kolor	Mężczyźni	Kobiety
prawidłowy [cm]	zielony	≤ 94	≤ 80
podwyższony [cm]	żółty	94 - 102	80 – 88
wysoki [cm]	czerwony	≥ 102	≥ 88

Tabela 3 Normy poziomu zawartości tkanki tłuszczowej Tanita Vi Scan AB140

poziom zawartości tkanki tłuszczowej [n]	Kolor	Poziom
prawidłowy [n]	Zielony	≤ 13
podwyższony [n]	Żółty	13-18
wysoki [n]	czerwony	≥ 18

5 Wskaźniki insulinooporności - metody pomiaru i wzory.

5.1 Indeks otyłości brzusznej (VAI).

Indeks otyłości brzusznej (VAI) oceniono na podstawie wzoru zależnego od płci:

- u kobiet: $\text{obwód pasa} / (36,58 + (1,89 \times \text{BMI})) \times (\text{TG} / 0,81) \times (1,52 / \text{HDL})$,
- u mężczyzn: $\text{obwód pasa} / (39,68 + (1,88 \times \text{BMI})) \times (\text{TG} / 1,03) \times (1,31 / \text{HDL})$ [55].

5.2 Oszacowany wskaźnik dystrybucji glukozy (eGDR).

Oszacowany wskaźnik dystrybucji glukozy (eGDR) obliczono wg wzoru:

$24.31 - 12.22 (\text{WHR}) - 3.29 (\text{nadciśnienie tętnicze 0/1}) - 0.57 [\text{HbA1c}]$ [mg/kg/min] [56].

Wartość eGDR poniżej 7.5 mg/kg/min uznano za wskaźnik zmniejszonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny [57].

6 Terapia metforminą.

6.1 Dawkowanie preparatu metforminy.

Mediana dawki metforminy w całej grupie wynosiła 1000 (500, 2550) mg i była dostosowana do wartości nadmiaru tkanki tłuszczowej w stosunku do norm w zależności od wieku i płci.

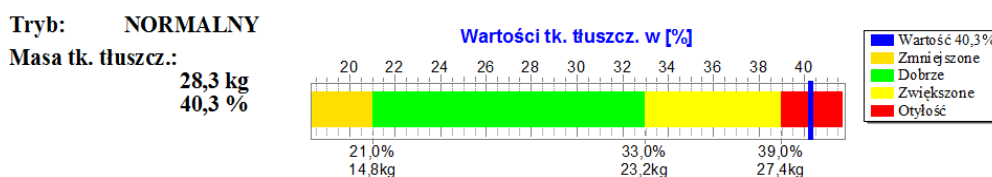
Osoby z nadwagą (pole żółte na wykresie) stosowały dawkę 500-1500 mg/dobę.

Przyjmowanie przez uczestników badania metforminy zgodnie z zaleceniami weryfikowane było deklaracją pacjenta.



Rycina 9 Dawka metforminy u osób z nadwagą

Osoby z otyłością (pole czerwone na wykresie) stosowały dawkę 1500-2550 mg/dobę.



Rycina 10 Dawka metforminy u osób z otyłością

7 Ocena skuteczności działania metforminy.

Ocenę skuteczności dołączenia metforminy do insuliny u osób z cukrzycą typu 1 przeprowadzono w oparciu o:

- dane antropometryczne (BMI, masa ciała, wskaźnik WHR),

- b) dobową dawką insuliny,
- c) glikemie w samokontroli,
- d) dane laboratoryjne (HbA1c, profil lipidowy),
- e) wartości ciśnienia tętniczego,
- f) zawartość tkanki tłuszczowej,
- g) wartości wyliczonych wskaźników insulinooporności,
- h) wskaźnik AF

8 Ocena bezpieczeństwa i tolerancji terapii metforminą.

8.1 Ocena występowania hipoglikemii, w tym epizodów ciężkiej hipoglikemii.

- Każdy pacjent uczestniczący w badaniu proszony był o staranne prowadzenie samokontroli i zapisywanie wartości w 7 punktowym profilu glikemii,
- Każdy pacjent był proszony o zapisywanie w dzienniczku każdego epizodu hipoglikemii zarówno odczuwanego jak i pomiarowego <70 mg/dl,
- Dane uzyskane z ankiety przygotowanej na potrzeby badania z której uzyskano informację o częstości występowania hipoglikemii i hipoglikemii ciężkich (zgodnie z podaną wcześniej definicją).

8.2 Ocena występowania acetonurii.

- Na potrzeby badania obecność acetonu w moczu (w warunkach laboratoryjnych) skontrolowano przed włączeniem preparatu metforminy i w dniu badania kontrolnego. Ponadto każdy pacjent był zobowiązany do samokontroli acetonurii w warunkach ambulatoryjnych (w przypadku glikemii powyżej 250 mg/dl) przy użyciu pasków Keto-Diastix,
- W przypadku wystąpienia acetonurii pacjenci zostali poinformowani o konieczności spożycia wody (powyżej 2 litrów wody) i odstawienia preparatu metforminy oraz ponownego zastosowania tego preparatu w dniu w którym pomiar acetonu w moczu będzie ujemny W przypadku utrzymującej się acetonurii pacjenci byli poinformowani o konieczności pilnego kontaktu z lekarzem diabetologiem, lub lekarzem odpowiedzialnym za badanie.

8.3 Ocena występowania innych działań niepożądanych.

- Objawy uboczne żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, bóle brzucha, wzdęcia, biegunki) definiowane jako wczesne, to objawy, które ustąpiły do 7 dni od włączenia preparatu metforminy- dane uzyskano z wywiadu i ankiety,
- Inne zdarzenia, które wystąpiły po rozpoczęciu przyjmowania metforminy, które mogły mieć związek przyczynowo-skutkowy z terapią- zgłaszane i odnotowywane przez uczestników badania.

9 Ocena satysfakcji z leczenia.

Pacjenci przed włączeniem do badania i w dniu badania kontrolnego wypełnili test oceniający zadowolenie z leczenia cukrzycy - Diabetes Treatment Satisfactionary Questionare (DTSQ) (załącznik 2) . Jest to prosty test oceniający na podstawie 8 pytań w skali od 0 do 6 punktów satysfakcję z leczenia. Test ten jest użytecznym narzędziem do oceny zadowolenia ze sposobu leczenia szczególnie przy wprowadzaniu nowych technik leczniczych, np. przy zastosowaniu osobistych pomp insulinowych i innych urządzeń. [58, 59]. Analizy całkowitej satysfakcji z leczenia w DTSQ dokonano na podstawie średniej wartości sumy punktów za pytania 1,4,5,6,7,8. Maksymalna liczba punktów wynosiła 36 punktów, minimalna 0 punktów. Natomiast analizy hiperglikemii dokonano na podstawie średniej wartości punktów z pytania nr 2- maksymalna ilość punktów wynosiła 6, minimalna 0. Analizy hipoglikemii dokonano na podstawie średniej wartości sumy punktów pytania nr 3, wartość maksymalna 6 punktów, wartość minimalna 0 punktów.

10 Ograniczenia i zalety badania.

Ograniczenia badania:

1. W przeprowadzonym badaniu w grupie BezMETF nie stosowano placebo. Z tego względu część występujących objawów niepożądanych w grupie METF mogło mieć charakter subiektywny.
2. W badanej grupie nie przeprowadzono randomizacji. Przydział do grupy był w stosunku 2:1. Z tego powodu grupy METF i BezMETF różniły się niektórymi parametrami metabolicznymi już na początku obserwacji. Badane grupy nie różniły się jednak w zakresie głównych parametrów wyjściowej charakterystyki

(czas trwania cukrzycy, płeć, wiek, wartość HbA1c i zawartość tkanki tłuszczowej całkowitej).

3. Zmniejszenie zaplanowanej liczebności grupy badanej. Na początku obserwacji z dalszego uczestnictwa w badaniu zrezygnowało 15 osób.
4. Zmiana dawkowania insuliny tj. redukcja dawki insuliny bazowej i/lub przeliczników okołoposiłkowych, którą dokonywał sam pacjent (po wcześniejszej szczegółowej edukacji w tym zakresie) lub lekarz prowadzący w poradni diabetologicznej.
5. Brak obiektywnej oceny weryfikującej przyjmowanie przez uczestników badania zalecanej dawki metforminy.
6. Dawka metforminy stosowana przez pacjentów różniła się w zależności od wyniku pomiaru tkanki tłuszczowej. Osoby z otyłością otrzymywały dawkę większą niż osoby z nadwagą. Stwarzało to możliwość lepszego efektu metabolicznego działania metforminy u osób stosujących większe dawki leku.
7. Ze względu na ograniczenia finansowe badanie było krótkie i ograniczono się w nim tylko do 2 wizyt - na początku i po okresie 6 miesięcy.

Zalety badania:

1. Badaniem objęto jednorodną grupę 135 osób z DMT1 z nadmiarem tkanki tłuszczowej leczonych metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii. Dotychczasowe publikacje obejmowały grupy od kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów DMT1 leczonych różnymi modelami insulinoterapii.
2. W badaniu własnym w grupie osób DMT1 w celu oceny terapii metforminą zastosowano nowoczesne i niestosowane dotychczas kompleksowo w badaniu klinicznym narzędzia:

- urządzenie do pomiaru tkanki tłuszczowej całkowitej- (TANITA BC418 MA) i tkanki tłuszczowej wisceralnej- (Tanita ViScan 140), które mają rejestrację urządzeń medycznych, a dokładność metod ich pomiarów jest porównywalna z metodami bardzo dokładnymi takimi jak rezonans magnetyczny czy DXA,
- urządzenie AGE-Reader (DiagnOptics Technologies B.V.,Holandia, typ 214D00102) umożliwiające w sposób nieinwazyjny ocenę akumulacji zaawansowanych produktów glikacji białek w skórze,
- wskaźniki VAI i eGDR- proste metody pomiaru insulinooporności,
- DTSQ-obiektywne narzędzie do oceny satysfakcji z leczenia u pacjentów z cukrzycą.

11 Analiza statystyczna.

Analizy statystycznej wyników dokonano za pomocą programu Statistica PL wersja 8.0. Normalność rozkładu wyników oceniono testem Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa. Analizowane parametry nie miały rozkładu normalnego. Do analiz użyto testów nieparametrycznych. W przypadku zmiennych numerycznych różnice pomiędzy grupami analizowano z zastosowaniem testu Manna-Whitney'a. Do analizy parametrów numerycznych w obrębie tej samej grupy, na początku i na końcu obserwacji, użyto testu Wilcoxon'a. Różnice w zakresie danych jakościowych oceniono testem χ^2 . Zmianę w zakresie wybranych parametrów (delte) w obrębie badanych grup, obliczono odejmując od wartości na końcu badania, wartość początkową. Wyniki przedstawiono jako liczebności i procenty oraz jako mediany i rozstęp międzykwartyłowy (IQR). Za znamienne statystycznie przyjęto $p < 0.05$.

WYNIKI

1 Charakterystyka grupy badanej.

Analiza statystyczna wyników przeprowadzona została w grupie 135 osób, w tym 81 kobiet i 54 mężczyzn, w wieku 31 (24-39) lat i z czasem trwania cukrzycy 14 (10-20) lat.

Dobowe zapotrzebowanie na insulinę (dobowa dawka insuliny-DDI) wynosiło 0,6 (0.5-0.7) j/kg m.c., a zawartość tkanki tłuszczowej całkowitej (Total Body Fat-TBF) 26,6 (22,3-31,2) kg. Szczegółową charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli 4.

Wszystkie osoby leczone metforminą deklarowały przyjmowanie leku zgodnie z zaleceniami.

2 Porównanie grupy leczonej metforminą i grupy bez metforminy przed rozpoczęciem obserwacji.

Grupa leczona metforminą (METF) liczyła 87 osób, a grupa bez metforminy, w której stosowano wyłącznie insulinę (BezMETF) 48 osób.

Obie grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem płci (METF: 48 kobiet i 39 mężczyzn vs. BezMETF: 33 kobiety i 15 mężczyzn; $p=0,12$), wieku [METF 32 (27-39) vs. BezMETF 28 (22-39) lat; $p=0,36$], czasu trwania cukrzycy [METF 13 (7-19) vs. BezMETF 15,5 (12-21) lat; $p=0,07$] oraz zawartości tkanki tłuszczowej całkowitej [METF 27,5 (22,4-32,5) vs. BezMETF 26 (22-28,4) kg; $p=0,09$].

Nie stwierdzono także różnic pomiędzy grupami pod względem częstości występowania przewlekłych powikłań cukrzycy oraz chorób towarzyszących (dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 5.

Ponadto badane grupy nie różniły się istotnie statystycznie parametrami wyrównania metabolicznego cukrzycy takimi jak: aktualna wartość HbA1c oraz stężenie w surowicy LDL cholesterolu i triglicerydów (tabele 6,7,8).

Na początku badania grupy METF i BezMETF istotnie statystycznie różniły się wyjściowym dobowym zapotrzebowaniem na insulinę, BMI, obwodem bioder u mężczyzn i wskaźnikiem WHR u kobiet. Ponadto różniły się one: stężeniem w surowicy HDL cholesterolu, non HDL cholesterolu, wskaźnikiem TG/HDL oraz wartością wskaźników eGFR i eGDR (tabele 6,7,8).

Przed rozpoczęciem obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stylu życia pomiędzy grupą METF i BezMETF w zakresie takich elementów jak: natężenie i częstotliwość wysiłku fizycznego, ilość spożywanymi wymienników węglowodanowych na dobę, ilość spożywanego alkoholu oraz odsetka osób palących tytoń. Po 6 miesiącach obserwacji obie grupy nadal nie różniły się wyżej wymienionymi elementami stylu życia.

3 Porównanie grupy leczonej metforminą i grupy bez metforminy po 6 miesiącach obserwacji.

Po sześciu miesiącach obserwacji analizowane grupy różniły się istotnie statystycznie: dobowym zapotrzebowaniem na insulinę, zawartością tkanki tłuszczowej wisceralnej, obwodem talii uzyskanym z pomiarów urządzeniem Tanita ViScan, obwodem talii u kobiet zmierzonych manualnie, wskaźnikiem WHR, wartością skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Istotną statystycznie różnicę

pomiędzy grupą METF i BezMETF stwierdzono także w zakresie średnich glikemii na czczo oraz 2 godziny po śniadaniu, a także średnich dobowych glikemii wyliczanych z 7 punktowego profilu glikemii (z dnia poprzedzającego rozpoczęcie badania i dnia poprzedzającego wizytę kontrolną) oraz w zakresie stężenia w surowicy HDL-cholesterolu. Wyniki przedstawiono w tabelach 6,7,8.

4 Zmiany ocenianych parametrów po 6 miesiącach obserwacji w grupie leczonej metforminą.

W grupie METF po 6 miesiącach stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie: zawartości tkanki tłuszczowej całkowitej, zawartości tkanki tłuszczowej wisceralnej, obwodu talii ocenianego analizatorem Tanita ViScan oraz zmierzonego manualnie obwodu talii i bioder zarówno u kobiet jak i u mężczyzn.

U osób stosujących metforminę zaobserwowano także istotne statystycznie zmniejszenie wskaźnika oporności wisceralnej (VAI) oraz zwiększenie oszacowanego wskaźnika dystrybucji glukozy (eGDR). W zakresie parametrów gospodarki lipidowej stwierdzono zmniejszenie wskaźnika aterogenicznej dyslipidemii TG/HDL, stężenia w surowicy całkowitego cholesterolu, LDL-cholesterolu, non HDL cholesterolu i triglicerydów oraz zwiększenie HDL-cholesterolu. W grupie METF odnotowano także istotne zmniejszenie wartości HbA1c, glikemii na czczo, glikemii 2 godziny po posiłku oraz średniej dobowej wartości glikemii.

Ponadto po 6 miesiącach w grupie stosującej metforminę wykazano istotne statystycznie zmniejszenie średniego dobowego zapotrzebowania na insulinę egzogenną oraz wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

W grupie METF stwierdzono także istotne statystycznie zmniejszenie średniej wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) po 6 miesiącach obserwacji. Wyniki przedstawiono w tabelach 6,7,8.

5 Zmiany ocenianych parametrów po 6 miesiącach obserwacji w grupie bez metforminy.

W grupie bez metforminy po 6 miesiącach zaobserwowano istotny statystycznie wzrost zawartości tkanki tłuszczowej całkowitej i tkanki tłuszczowej wisceralnej. Stwierdzono także zwiększenie średniego obwodu talii ocenianego analizatorem Tanita ViScan w całej grupie, obwodu talii i wskaźnika WHR u kobiet, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, średnich dobowych glikemii, wskaźnika AF, stężenia HDL cholesterolu w surowicy, wskaźnika TG/HDL.

W grupie BezMETF stwierdzono zmniejszenie wartości wskaźnika oporności wisceralnej (VAI) u kobiet i spadek oszacowanego wskaźnika dystrybucji glukozy.

W zakresie pozostałych ocenianych parametrów po 6 miesiącach nie wykazano istotnych statystycznie zmian. Wyniki przedstawiono w tabelach 6,7,8.

6 Porównanie różnic wartości parametrów na końcu i na początku badania (DELTA- Δ) pomiędzy grupą leczoną metforminą a grupą bez metforminy po okresie 6 miesięcy obserwacji.

Na podstawie porównania DELT (Δ = wartość końcowa- początkowa) pomiędzy grupami METF i BezMETF stwierdzono istotne statystycznie różnice w następujących parametrach: dobowe zapotrzebowanie na insulinę, BMI, zawartość tkanki tłuszczowej

całkowitej, zawartość tkanki tłuszczowej wisceralnej, obwód talii u kobiet i mężczyzn, WHR u kobiet, ciśnienie tętnicze krwi, średnia glikemia na czczo, 2 godziny po śniadaniu oraz średnia dobowa glikemia, wartość HbA_{1c}, stężenie non HDL cholesterolu, wartość eGDR. Wyniki przedstawiono w tabelach 9,10,11

7 Ocena bezpieczeństwa i tolerancji terapii metforminą.

W grupie stosującej metforminę stwierdzono istotnie rzadsze występowanie epizodów acetonurii 3 (3,4) vs 9 (18,8) $p=0,003$ i ciężkiej hipoglikemii 2 (2,3) vs 10 (20,8) $p=0,0004$ niż w grupie bez metforminy.

W grupie METF u 14 pacjentów wystąpiły objawy żołądkowo- jelitowe pod postacią biegunek i uczucia wzdęcia, metalicznego smaku w ustach. Objawy te ustąpiły samoistnie w ciągu 7 dni u 10 osób, u 1 osoby utrzymywały się przez cały okres badania, ale były na tyle łagodne, iż nie spowodowały odstawienia preparatu. Pozostałe 3 osoby z powodu objawów żołądkowo- jelitowych (ból brzucha, metaliczny smak w ustach, wzdęcie brzucha) samodzielnie odstawiły preparat metforminy i odmówiły uczestnictwa w badaniu. W czasie 6 miesięcznej obserwacji odnotowano 1 epizod kwasicy ketonowej w grupie bez metforminy, u pacjentki ze współistniejącą infekcją żołądkowo- jelitową. Ponadto częstość występowania acetonurii była istotnie większa u pacjentów z grupy bez metforminy w porównaniu z grupą stosującą metforminę. W grupie stosującej metforminę u jednej pacjentki wystąpiła wysypka skórna, która ustąpiła po kilku dniach stosowania preparatu i nie spowodowała odstawienia leku w trakcie prowadzenia obserwacji. Szczegóły zawarto w tabeli 12.

W badanej grupie 15 osób: 13 osób z grupy stosującej metforminę i 2 osoby z grupy bez metforminy zrezygnowały z uczestnictwa w badaniu przed upływem 1 miesiąca obserwacji. Z grupy METF 3 osoby odstawiły preparat z powodu wczesnych objawów

żołądkowo- jelitowych. Natomiast 10 osób z grupy METF i 2 osoby z grupy bez metforminy odmówiły uczestnictwa w badaniu z powodu zmiany planów i sytuacji osobistej. Szczegóły w schemacie badania (Rycina 1).

8 Ocena satysfakcji z leczenia podczas 6 miesięcznej obserwacji w grupie stosującej metforminę.

W grupie METF sumaryczny wskaźnik satysfakcji z leczenia oceniany na podstawie DTSQ wzrósł istotnie statystycznie. Ponadto w grupie leczonej metforminą zaobserwowano istotny statystycznie spadek odczucia wysokich wartości glikemii. Wyniki przedstawiono w tabeli 13.

9 Porównanie satysfakcji z leczenia przed i po 6 miesięcznej obserwacji w grupie stosującej metforminę i grupie bez metforminy.

Po 6 miesiącach obserwacji całkowity wskaźnik satysfakcji z leczenia był istotnie statystycznie wyższy w grupie METF w porównaniu do grupy BezMETF. Wyniki przedstawiono w tabeli 13.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przyrost masy ciała, wynikający ze wzrostu zawartości wisceralnej tkanki tłuszczowej, wyrażony zwiększeniem wskaźnika masy ciała BMI, znacznie utrudnia wyrównanie metaboliczne u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz dodatkowo może być istotną przyczyną rozwoju i progresji przewlekłych powikłań. Ze względu na korzystny wpływ metforminy na zmniejszenie insulinooporności, poprawę wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz zmniejszenie częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2, podejmuje się również próby terapii metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 1 i współistniejącą otyłością lub nadwagą [60-62].

W badaniu Lund i wsp. u pacjentów z DMT1 leczonych metforminą przez okres 12 miesięcy obserwowano zmniejszenie masy ciała o około 1,6 kg [63]. Natomiast w badaniu Jansen i wsp. odnotowano zmniejszenie masy ciała średnio o 3 kg, przy wzroście w grupie bez metforminy o średnio 0,8 kg w czasie 6 miesięcznej terapii [64]. Istotną redukcję masy ciała wyrażoną zmniejszeniem wskaźnika BMI obserwowano także w badaniach Urakami i Jacobsen [65, 66] Podczas rocznej obserwacji przeprowadzonej przez Urakami w grupie nastolatków z nadwagą uzyskano istotną redukcję wskaźnika BMI oraz zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na insulinę. Natomiast Jacobsen w badaniu opublikowanym w 2009 roku zaobserwował redukcję masy ciała o około 3,9 kg w grupie leczonej metforminą w porównaniu do grupy przyjmującej placebo ($p=0,002$).

W badaniu własnym w grupie leczonej metforminą (METF) po 6 miesiącach uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie wskaźnika BMI, obwodu talii, wskaźnika WHR, zmniejszenie zawartości całkowitej tkanki tłuszczowej oraz zawartości tkanki

tłuszczowej na tułowie w porównaniu z grupą bez metforminy (BezMETF). W badaniach innych autorów, z krótszym niż 6 miesięcy czasem obserwacji, nie odnotowano istotnych zmian w wartościach wskaźników masy i składu ciała [50] [67]. Różnice w wynikach parametrów antropometrycznych uzyskiwane w innych obserwacjach mogą wynikać z czasu badania, ale także z użytych narzędzi pomiarowych. W grupie własnej zmniejszenie obwodu talii zostało obiektywnie udokumentowane przy wykorzystaniu urządzenia Tanita ViScan, a do nieinwazyjnej oceny zawartości tkanki tłuszczowej użyto urządzenia TANITA B-418 MA, TANITA AB140. Precyzja uzyskanych w ten sposób wyników jest porównywalna z badaniami rezonansu magnetycznego [68].

Ważnym elementem modyfikującym przebieg choroby u pacjentów z cukrzycą typu 1 jest dobową dawkę insuliny. Anaboliczne działanie tego hormonu powoduje poważne efekty metaboliczne takie jak: przyrost masy ciała, rozwój zjawiska insulinooporności, a stosowanie ponadfizjologicznych dawek sprzyjać może nawet procesom karcynogenezy [69]. W kilku doniesieniach naukowych stwierdzono u pacjentów z DMT1 leczonych metforminą zmniejszenie dobowej dawki insuliny [50, 70]. W badaniu przeprowadzonym przez Moon i wsp. zmniejszenie dobowej dawki insuliny wykazano u osób z DMT1 leczonych przy użyciu osobistych pomp insulinowych, a także w obserwacji Gin i wsp. wykonanej wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 z prawidłową masą ciała [67, 71].

W badaniu Hamiltona i wsp. pomimo uzyskania zmniejszonego zapotrzebowania na insulinę, nie wykazano jednak zmniejszenia zjawiska insulinooporności ocenianego za pomocą pomiaru insulino-wrażliwości przy wykorzystaniu testu FSIGT (frequently sampled intravenous glucose tolerance test) [50]. W innym badaniu Sarnblad i wsp. w grupie leczonej metforminą przez 3 miesiące stwierdził istotny wzrost obwodowego zużycia glukozy oraz poprawę

insulinowrażliwości ocenianej klamrą hiperinsulinomiczno-euglikemiczną [51]. Zmniejszenie insulinooporności przy użyciu dużych dawek (2550 mg/d) metforminy wykazano także w pracy Pagano i wsp. [72]. W badaniu przeprowadzonym u 14 osób z cukrzycą typu 1 przed rozpoczęciem badania i po okresie 4 tygodni stwierdzono zmniejszenie o 25,8 % zapotrzebowania na insulinę u osób leczonych metforminą w porównaniu do placebo.

Ze względu na złożoność metody klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej do oceny insulinooporności w badanej grupie użyto pośrednich wskaźników insulinooporności takich jak: VAI i eGDR wyliczanych według odpowiednich wzorów [55]. W grupie METF po 6 miesiącach obserwacji uzyskano istotny spadek wskaźnika VAI i wzrost wartości eGDR. Jest to istotna obserwacja z punktu widzenia klinicznego i rokowniczego. Związek podwyższonych wartości VAI ze zwiększonym ryzykiem powikłań kardiologicznych został potwierdzony w wielu doniesieniach naukowych, a obniżona wartość wskaźnika eGDR jest bezpośrednio związana z rozwojem przewlekłych powikłań o charakterze mikroangiopatii u pacjentów z cukrzycą typu 1 [73, 74].

W badanej grupie własnej obserwowano istotne statystycznie różnice w średnim dobowym zapotrzebowaniu na insulinę na początku (wyższa dobową dawką insuliny w grupie METF) i po 6 miesiącach obserwacji pomiędzy grupą METF i BezMETF. Istotne statystycznie zmniejszenie średniej dobowej dawki insuliny stwierdzono nie tylko w grupie METF, ale także w grupie BezMETF. Częściowo efekt zmniejszenia dobowej dawki insuliny w obu grupach można tłumaczyć wpływem edukacji, którą wszyscy pacjenci przeszli w ramach prowadzonego systemu szkoleń w trakcie hospitalizacji w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Poznaniu. Jednak jedynie w grupie leczonej metforminą obserwowano zmniejszenie wartości HbA1c o około 0,5 %. W grupie bez metforminy zmniejszenie dobowej dawki

insuliny nie wiązało się z poprawą wartości HbA1c. Dla porównania w badaniu Sarnblad i wsp. zmniejszenie HbA1c w grupie leczonej metforminą wyniosło około 1% [51]. Tak dobrego wyniku nie obserwowano jednak w badaniu Meyer i wsp. podczas 6 miesięcznej obserwacji [75].

Metformina wśród wielu korzystnych działań zmniejsza przede wszystkim wątrobową produkcję glukozy [5]. Kontrola glikemii na czczo stanowi istotny problem również u pacjentów DMT1. Stopniowe zwiększanie wieczornej dawki insuliny może doprowadzić do pojawienia się hipoglikemii w ciągu nocy. Z kolei zwiększona produkcja glukozy w wątrobie i wzrost produkcji hormonów kontregulacyjnych w stosunku do insuliny (np. kortyzol w godzinach wczesnoporannych) są przyczyną hiperglikemii porannej. Dołączenie metforminy do insulinoterapii może ograniczyć jej występowanie. Gunton i Twigg poddali obserwacji 5 pacjentów z cukrzycą typu 1 i współistniejącą, trudną do opanowania hiperglikemią poranną. Dołączenie u nich metforminy do insulinoterapii spowodowało normalizację glikemii na czczo już po okresie 2–4 tygodni [76]. Podobne zmniejszenie wartości glikemii na czczo zaobserwowano także w innych badaniach [50, 70]. W badaniu Keen i wsp. z 1987 roku głównym wynikiem była poprawa wartości glikemii na czczo i glikemii poposiłkowej u pacjentów stosujących metforminę [77]. W badaniu własnym po 6 miesiącach w grupie pacjentów leczonych metforminą obserwowano istotne statystycznie obniżenie glikemii porannej. Ponadto w badanej grupie, podobnie jak w innych pracach, stwierdzono również zmniejszenie glikemii poposiłkowej oraz średniej dobowej glikemii [71]. Na poprawę wartości glikemii może mieć wpływ wiele czynników takich jak: zwiększony wysiłek fizyczny, zmiana diety, zmniejszenie ilości spożywanych na dobę wymienników węglowodanowych. W badaniu własnym nie stwierdzono różnic w stylu życia w obu ocenianych grupach zarówno na początku jak i w trakcie 6 miesięcznej obserwacji.

Kolejnym wyznacznikiem dobrego wyrównania cukrzycy typu 1 jest osiągnięcie wyznaczonych przez towarzystwa medyczne celów terapeutycznych w zakresie parametrów gospodarki lipidowej [28]. W prewencji pierwotnej schorzeń układu sercowo-naczyniowego leczenie preparatami hipolipemizującymi osób z cukrzycą typu 1 przed 40 rokiem życia wzbudza wiele dyskusji. Jednocześnie przewlekłe podwyższony poziom lipidów we krwi jest czynnikiem ryzyka powikłań o charakterze makro- i mikroangioangiopatii cukrzycowej. Ponadto w doniesieniach naukowych podkreśla się rolę niskich wartości non HDL cholesterolu w zapobieganiu makroangiopatii szczególnie u pacjentów DMT1 [78]

Podczas 6 miesięcy w grupie leczonej metforminą uzyskano istotnie statystycznie zmniejszenie stężenia w surowicy cholesterolu całkowitego i non HDL cholesterolu. W obu grupach pacjentów (METF i BezMETF) odnotowano zmniejszenie stężenia w surowicy triglicerydów i wzrost HDL cholesterolu. W badaniu Walravens i wsp. uzyskał podobny wzrost wartości HDL cholesterolu [79]. Lund i wsp. stwierdził także poprawę parametrów lipidowych w zakresie redukcji cholesterolu całkowitego i LDL cholesterolu w grupie stosującej metforminę w porównaniu do placebo [63]. Obniżenie tych samych parametrów uzyskał także Khan i wsp. jednak różnice między grupą badaną i grupą bez metforminy nie były istotne statystycznie [70]. W innych publikowanych badaniach m.in. Jacobsen i wsp. nie stwierdzono zmian w wartościach parametrów lipidowych podczas 6 miesięcznej obserwacji u 12 osób leczonych metforminą i 12 osób z grupy bez metforminy [66].

W zapobieganiu powikłań sercowo-naczyniowych istotną rolę odgrywa też prawidłowa kontrola wartości ciśnienia tętniczego. W badaniu Jacobsen i wsp. nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w zakresie wartości ciśnienia tętniczego krwi monitorowanego za pomocą ciągłego dobowego pomiaru ciśnienia tętniczego

przeprowadzonego na początku badania i po 24 tygodniach obserwacji [66]. W obserwacji własnej na podstawie mniej obiektywnych pomiarów, za pomocą sfigmomanometru metodą Korotkova, wykazano korzystny wpływ terapii metforminą na wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

Najczęściej występującym i najbardziej niebezpiecznym powikłaniem insulinoterapii w cukrzycy typu 1 jest hipoglikemia. Zwiększona częstość jej występowania łączy się z gorszą kontrolą metaboliczną, a u osób z dłużej trwającym wywiadem cukrzycy także z większym ryzykiem ostrych i przewlekłych powikłań naczyniowych [80]. Poza tym zwiększona częstość objawowych lub subklinicznych hipoglikemii wiąże się z epizodami wzmożonego apetytu, przyjmowaniem dodatkowych wymienników węglowodanowych, niekontrolowanym przyrostem masy ciała i w konsekwencji z wszystkimi metabolicznymi skutkami związanymi z nasileniem zjawiska insulinooporności [81-83].

Zastosowanie metforminy już po kilku dniach może skutkować znacznym obniżeniem stężenia glukozy we krwi. Konieczna może być redukcja stosowanej dawki egzogennej insuliny. W badaniu Jacobsen i wsp. obserwowano istotny statystycznie wzrost częstości hipoglikemii u pacjentów stosujących metforminę w porównaniu do grupy bez metforminy [66]. W obserwowanej grupie własnej pacjenci byli dokładnie poinformowani o konieczności redukcji dobowej dawki insuliny już po kilku dniach leczenia. Z tego powodu częstość występowania hipoglikemii była większa w grupie BezMETF. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy [50, 70, 75].

We wcześniejszych badaniach potwierdzono istotny związek zawartości końcowych produktów glikacji białek (AGE) w skórze z wartością HbA1c, występowaniem powikłań mikronaczyniowych u osób z DMT1 [84] oraz otyłości [85]. W badanych grupach METF i BezMETF nie obserwowano istotnych zmian zawartości końcowych produktów glikacji białek w skórze ocenionych za pomocą urządzenia AGE

Reader. Czas 6 miesięcy obserwacji w grupie METF, w której stwierdzono poprawę wyrównania metabolicznego, wydaje się jednak zbyt krótki dla poprawy tego długoterminowego parametru wyrównania metabolicznego cukru.

Najczęściej występującym efektem niepożądanym działania biguanidów są zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W badanej grupie objawy te wystąpiły u 11 osób leczonych METF i ustąpiły samoistnie po tygodniu stosowania preparatu u 10 osób. W badaniu przeprowadzonym przez Hamiltona z grupy 27 nastolatków 11 osób zgłaszało początkowo objawy nietolerancji żołądkowo – jelitowej (6 osób z grupy leczonej metforminą i 5 osób z grupy bez metforminy) oraz u 2 osób wystąpiły wymioty, z powodu których jedna osoba została wykluczona z badania [50]. W badaniu własnym: 3 osoby z powodów żołądkowo-jelitowych samodzielnie odstawiły metforminę i odstąpiły od uczestnictwa w początkowej jego fazie. W obserwacji Meyera i wsp. lekkie dolegliwości żołądkowo-jelitowe, które nie były przyczyną ostawienia preparatu, ani zmniejszenia dawki metforminy obserwowano u 10 pacjentów z 62 osób leczonych metforminą. W cytowanym badaniu z powodu silnych biegunek i bólów brzucha 3 osoby zrezygnowały z dalszej terapii [75]. W badaniach Urakami, Lundi, Jacobsen z długim czasem obserwacji od 6 do 12 miesięcy obserwacji żadna z osób z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych nie zrezygnowała z terapii. [63, 65, 66]. W badaniu Lund i wsp. zaobserwowano jednak istotnie statystycznie częstsze odczuwanie metalicznego smaku w ustach w grupie leczonej metforminą w porównaniu do placebo. Suma zgłaszanych dolegliwości żołądkowo- jelitowych była porównywalna w obu grupach [63].

W badanej grupie własnej nie obserwowano zwiększonej częstości acetonurii oraz epizodów kwasicy ketonowej cukrzycowej wśród osób leczonych metforminą (METF). Na podstawie zebranych danych acetonuria wystąpiła nawet częściej w grupie BezMETF. Kwasicy ketonowej cukrzycowej nie obserwowano także w badaniu

Nadeau i wsp. [86]. Natomiast Nwosu i wsp. podczas 9 miesięcznej w terapii metforminą odnotował wystąpienie 2 przypadków kwasicy ketonowej, która wystąpiła w zawiązku z ostrą chorobą zapalną. Ten sam autor z innych działań niepożądanych u jednego pacjenta w grupie leczonej metforminą obserwował dodatnią mikroalbuminurię przez okres stosowania preparatu [87].

W badaniu własnym w grupie METF obserwowano nieistotne klinicznie, ale istotne statystyczne zmniejszenie wskaźnika eGFR z wartości średnio 90.0 do 87,6 ml/min/1,73m² po 6 miesiącach obserwacji. Prawdopodobnie nie należy wiązać uzyskanych wyników z działaniem niepożądanym metforminy. W grupie badanej METF prawdopodobnie obniżenie eGFR można tłumaczyć wyższymi na początku badania średnimi glikemiami w ciągu doby, które z występującą glukozurią mogły nasilić hiperfiltrację kłębuszkową. Odwrotne zjawisko, ale bez istotności statystycznej wystąpiło w grupie BezMETF. Zmniejszenia wskaźnika eGFR nie obserwowano w innych badaniach z metforminą w typie 1 cukrzycy [63, 75], chociaż Lund i wsp. stwierdził w grupie stosującej metforminę istotnie statystycznie wyższe stężenie potasu [63]. Pomimo występujących działań niepożądanych we wnioskach dotychczas opublikowanych badań podkreśla się dobrą tolerancję preparatu metforminy u pacjentów z DMT1.

W badaniu własnym oceniono także satysfakcję z leczenia cukrzycy na początku i po 6 miesiącach obserwacji wykorzystując kwestionariusz DTSQ. Test ten wykorzystywany w wielu badaniach pomaga ocenić zadowolenie pacjentów przy zmianie sposobu terapii. Grupy METF i BezMETF różniły się satysfakcją z leczenia już na początku badania. Po 6 miesiącach obserwacji satysfakcja w grupie leczonej metforminą wzrosła a w grupie bez metforminy zmalała. Podobne wyniki uzyskał Moon i wsp., który u 16 pacjentów z DMT1 leczonych insuliną i metforminą ocenił na podstawie kwestionariuszy QOL (quality of life) i DTSQ oraz DSQOL (Diabetes

Specific Quality of LiFe Scale) satysfakcję z leczenia oraz jakość życia [67]. Stwierdził on istotną statystycznie poprawę jakości życia u osób stosujących metforminę. Inni autorzy nie analizowali tego aspektu u pacjentów leczonych metforminą.

WNIOSKI

- 1) W grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 i nadmiarem tkanki tłuszczowej leczonych dotychczas metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii uzupełnienie terapii metforminą poprawia parametry wyrównania metabolicznego cukrzycy.
- 2) Metformina dołączona do metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 i nadmiarem tkanki tłuszczowej jest dobrze tolerowana i nie wywołuje istotnych działań niepożądanych.
- 3) U pacjentów z cukrzycą typu 1 i nadmiarem tkanki tłuszczowej po dołączeniu metforminy do metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii rośnie satysfakcja z leczenia cukrzycy.

Tabela 4 Charakterystyka kliniczna grupy badanej. Mediana (IQR), n (%).

Oceniane zmienne	Grupa badana n=135 osób	Oceniane zmienne	Grupa badana n=135 osób
K/M [n] (%)	81 (60) / 54 (40)	eGDR [mg/kg/min]	7 (4,8-8,3)
Wiek [lata]	31 (24-39)	RRsk[mmHg]	120 (120-130)
Czas trwania cukrzycy [lata]	14 (10-20)	RRozk [mmHg]	80 (70-80)
DDI [j/kg m.c.]	0,6 (0,5-0,7)	AF	2,1 (1,8-2,3)
BMI [kg/m ²]	28,4 (26,8-30,8)	HbA1c [%]	8,5 (7,6-9,4)
TBF [kg]	26,6 (22,3-31,2)	FPG [mg/dl]	161,5 (120-208)
ViscBF TANITA BC- 418 MA	7 (5-9)	PPG [mg/dl]	183 (151-243)
TrBF -ViScan [%]	14,8 (12,4-16,4)	APG[mg/dl]	155 (136-180)
AViscBF- ViScan	7,2 (5-9)	TCH [mg/dl]	194 (169,5-232)
Obwód tali ViScan [cm]	97 (95-104)	TG [mg/dl]	110 (82-139)
Talia- K [cm]	92 (87-96)	LDL cholesterol [mg/dl]	104 (95-143)
Talia- M [cm]	103 (100-108)	HDL cholesterol [mg/dl]	58 (48-67)
WHR- K	0,85 (0,8-0,9)	non HDL [mg/dl]	135 (117,5-182,5)
WHR- M	0,95 (0,92-0,98)	ALT [U/l]	17 (13-26)
VAI- K	2 (1,4-3)	AST [U/l]	18 (15-22)
VAI- M	3,6 (2,3-4,6)	Kreatynina [mg/dl]	0,85 (0,74-0,94)
TG/HDL [mg/dl]	2 (1,4-2,7)	eGFR (wg MDRD) [ml/min1,73/m ²]	91,5 (83,4-103,9)

Tabela 5 Charakterystyka kliniczna grupy leczonej metforminą i grupy bez metforminy na początku obserwacji. Mediana (IQR), n (%).

Oceniane zmienne	METF	BezMETF	METF vs. BezMETF
	W.0 n=87	W.0 n=48	W.0 vs. W.0 [p]
K/M [n] (%)	48 (55)/39 (45)	33(68)/15(32)	0,12
Wiek [lata]	32 (27-39)	28,0 (22-39)	0,36
Czas trwania cukrzycy [lata]	13 (7-19)	15,5 (12-21)	0,07
TBF [kg]	27,5 (22,4-32,5)	26 (22-28,4)	0,09
Retinopatia [n] (%)*	13 (14,9)	13 (21,1)	0,16
Cukrzycowa choroba nerek [n] (%)*	8 (9,2)	7 (14,6)	0,26
Neuropatia [n] (%)*	13 (14,9)	8 (16,6)	0,89
Nadciśnienie tętnicze [n] (%)*	30 (34,5)	13 (27,1)	0,39
Makroangiopatia [n] (%)*	1 (1,5)	4 (8,3)	0,66
Dyslipidemia [n] (%)*	1 (1,5)	4 (8,3)	0,66
Palenie papierosów [n] (%)*	9 (10,3)	9 (18,8)	0,17

test Manna-Whitney α , * test χ^2

Tabela 6 Porównanie grup na początku badania (W0) i po 6 miesiącach obserwacji (W6). Mediana (IQR).

Oceniane zmienne	METF	BezMETF	METF vs. BezMETF	METF	BezMETF	METF vs. BezMETF	METF vs. METF	BezMETF vs. BezMETF
	W.0 n=87	W.0 n=48	W.0 vs. W.0 [p]	W.6 n=87	W.6 n=48	W.6 vs. W.6 [p]	W.0 vs. W.6 [p]	W.0 vs. W.6 [p]
DDI [j/kg m.c.]	0,64 (0,5-0,7)	0,55 (0,5-0,6)	0,006	0,6 (0,5-0,7)	0,5 (0,5-0,6)	0,04	0,01	0,003
BMI [kg/m ²]	28,8 (27,7-31,6)	27,5 (25,8-29,2)	0,003	28 (27-30,6)	27,5 (26,3-29,9)	0,61	0,000	0,15
Talia- K [cm]	93 (87-98,5)	91 (86-94)	0,05	87 (79-94)	94 (88-98)	0,01	0,000	0,002
Talia-M [cm]	104 (101-109)	102 (96-105)	0,08	98 (96-103)	103 (98-107)	0,1	0,000	0,2
WHR- K	0,9 (0,8-0,9)	0,8 (0,8-0,9)	0,04	0,8 (0,8-0,9)	0,9 (0,8-1)	0,049	0,000	0,002
WHR- M	0,9 (0,9-1)	1 (0,9-1)	0,82	1 (0,9-1)	1 (0,9-1)	0,23	0,95	0,46
RRsk[mmHg]	120 (120-130)	130 (120-130)	0,91	110 (110-120)	135 (130-140)	0,00	0,000	0,00002
RRrozk [mmHg]	80 (70-80)	80 (70-82)	0,77	70 (70-80)	85 (80-90)	0,00	0,000	0,0002
AF	2,1 (1,8-2,3)	2 (1,7-2,4)	0,29	2,1 (1,8-2,4)	2,2 (1,8-2,6)	0,39	0,16	0,004

METF vs. BezMETF-test Manna-Whitney a; METF vs. METF i BezMETF vs. BezMETF-test Wilcoxon

Tabela 7 Porównanie grup na początku badania (W0) i po 6 miesiącach obserwacji (W6). Mediana (IQR)– wyniki badań laboratoryjnych.

Oceniane zmienne	METF	BezMETF	METF vs. BezMETF		METF	BezMETF	METF vs. BezMETF		METF vs. METF		BezMETF vs. BezMETF
	W.0 n=87	W.0 n=48	W.0 vs. W.0 [p]		W.6 n=87	W.6 n=48	W.6 vs. W.6 [p]		W.0 vs. W.6 [p]		9.1 W.0 vs. W.6 [p]
HbA1c [%]	8,7 (7,9-9,5)	8,2 (7,3-9,3)	0,1		8,2 (7,1-9,2)	8 (7,9,4)	0,82		0,000		0,87
FPG [mg/dl]	165,5 (128-207)	149,5 (115,5-219,5)	0,76		124 (101-150)	183,5 (135-232,5)	0,000		0,000		0,07
PPG [mg/dl]	191 (153-250)	168,5 (135-167,6)	0,05		131 (109-159)	156,5 (132-216)	0,000		0,000		0,94
APG[mg/dl]	160 (142,7-186,1)	149,4 (131,1-167,6)	0,05		134,4 (119,3-151,9)	186,1 (160,6-208,7)	0,000		0,000		0,000
TCH [mg/dl]	198 (182-233)	184 (160-218)	0,08		189 (165-223)	185,5 (163-211)	0,96		0,002		0,9
TG [mg/dl]	121 (91-143)	94,5 (68-133)	0,05		91 (68-120)	74 (57-110)	0,69		0,000		0,007
LDL cholesterol [mg/dl]	116 (100-144)	105 (90-133)	0,53		107,5 (84,5-134,5)	102 (88-131)	0,8		0,0002		0,13
HDL cholesterol [mg/dl]	56 (44-65)	61 (51-72)	0,003		62 (52-74)	66,5 (56-81)	0,04		0,0001		0,006
non HDL [mg/dl]	166 (124-186)	118 (105-133)	0,001		128 (103-164)	112,5 (98-137)	0,19		0,0002		0,94
TG/HDL [mg/dl]	2,2 (1,5-2,9)	1,6 (1,3-2,3)	0,03		1,4 (1-2)	1,1 (0,7-1,5)	0,11		0,000		0,005
ALT [U/l]	18 (14-26)	16 (12-24)	0,53		17 (13-23)	15 (12-22)	0,62		0,11		0,89
AST [U/l]	17 (15-22)	19 (16-23)	0,27		17 (15-20)	16 (14-22)	0,84		0,48		0,04
Kreatynina [mg/dl]	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-1)	0,92		0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,5		0,0009		0,42
eGFR (wg MDRD) [ml/min/1,73m²]	98 (87,6-105,5)	90 (80,6-92,2)	0,01		87,6 (75,4-103,7)	90,1 (71,3-102,7)	0,65		0,008		0,89

METF vs. BezMETF-test Manna-Whitney a; METF vs. METF i BezMETF vs. BezMETF-test Wilcoxon

Tabela 8 -Porównanie grup na początku badania (W0) i po 6 miesiącach obserwacji (W6). Mediana (IQR)- zawartość tkanki tłuszczowej i wskaźniki insulinooporności.

Oceniane zmienne	METF	BezMETF	METF vs. BezMETF		METF	BezMETF	METF vs. BezMETF		METF vs. METF		BezMETF vs. BezMETF
	W.0 n=87	W.0 n=48	W.0 vs. W.0 [p]		W.6 n=87	W.6 n=48	W.6 vs. W.6 [p]		W.0 vs. W.6 [p]		W.0 vs. W.6 [p]
TBF [kg]	27,5 (22,4-32,5)	26 (22-28,4)	0,09		25,6 (20,3-29,1)	27 (21,1-30,2)	0,5		0,000		0,02
TrBF –ViScan [%]	37,6 (34,4-45,2)	40,9 (35,1-43,9)	0,5		36,6 (30,9-42,9)	41,4 (37,5-46,8)	0,001		0,004		0,01
AViscBF- ViScan	10,8 (8,3-16,8)	9,8 (7,8-13)	0,17		11,5 (8-14,5)	11,5 (7,3-13,5)	0,97		0,33		0,13
Obwód tali ViScan [cm]	102 (96-107)	96 (93-101)	0,002		100 (94-106)	99,5 (95-110)	0,01		0,007		0,007
VAI- K	2,4 (1,4-3,1)	1,8(1,4-2,7)	0,07		1,6 (1,1-2,3)	1,3 (0,8-1,8)	0,74		0,000		0,0002
VAI- M	3,9 (2,9-4,7)	2,3 (1,8-3,6)	0,2		2,1 (1,4-3,9)	2 (1,5-3,4)	0,73		0,008		0,97
eGDR [mg/kg/min]	6,9 (4,4-8,1)	7,6 (5,3-8,9)	0,04		7,7 (4,9-9)	7 (4,9-8,1)	0,39		0,000		0,03

METF vs. BezMETF- test Manna-Whitney a METF vs. METF, BezMETF vs. BezMETF- test Wilcoxon

Tabela 9. Różnica w zakresie ocenianych zmiennych [Δ] przed i po 6 miesiącach leczenia. Mediana (IQR).

Oceniane zmienne	METF [n=87 osób]	BezMETF [n=48]	P
Δ DDI [j/kg m.c.]	0 (-0,2;0)	0,2 (-7,6)	0,02
Δ BMI [kg/m ²]	-0,6 (-1,4;0,1)	0,2 (0,6;1,2)	0,008
Δ obwodu tali- K [cm]	-6 (-11;-2)	3 (0,5)	0,000
Δ obwodu tali- M [cm]	-5 (-8;-2)	2 (-2;7)	0,000
Δ WHR- K	0 (-0,1;0)	0,02 (0,1;0)	0,000
Δ WHR- M	0 (0;0)	0,001 (-0,01;0,1)	0,33
Δ RR sk [mmHg]	-10 (-20;0)	10 (0,5;20)	0,000
Δ RRrozk [mmHg]	-10 (-10,0)	10 (0;15)	0,000
Δ AF	0 (-0,3;0,3)	0,1 (-0,1;0,4)	0,58

test Manna-Whitney

Tabela 10 Różnica w zakresie ocenianych zmiennych [Δ] przed i po 6 miesiącach leczenia-badania laboratoryjne, Mediana (IQR).

Oceniane zmienne	METF [n=87 osób]	BezMETF [n=48]	P
Δ HbA1c [%]	-0,5 (-1,3;0,2)	0,1(0,5;0,7)	0,02
Δ FPG [mg/dl]	-40 (-7;-73)	20 (-20;77)	0,000
Δ PPG [mg/dl]	-58 (-116;-13)	5,5 (-50;56,5)	0,000
Δ APG[mg/dl]	-27,2 (-46,2;-0,4)	37,3 (13;53,7)	0,000
Δ TCH [mg/dl]	-10,5 (-30;3)	-5 (-18;20)	0,07
Δ TG [mg/dl]	-28 (-49,-6)	-15 (-37;7)	0,13
Δ LDL cholesterol [mg/dl]	-9 (-26,6)	-2 (-22;9)	0,27
Δ HDL cholesterol [mg/dl]	5 (-2;14)	6 (-0,5;11)	0,19
Δ non HDL [mg/dl]	-15 (-45,5;1)	-4 (-17;18)	0,01
Δ TG/HDL [mg/dl]	-0,6 (-1,3;-0,1)	-0,5 (-1;-0,1)	0,12
Δ ALT [U/l]	-1 (-5;2)	0 (-2;2)	0,7
Δ AST [U/l]	0 (-3;3)	-1 (-4;1)	0,35
Δ kreatyniny [mg/dl]	0 (-0,1;0)	0 (-0,1;0)	0,18
Δ eGFR (wg MDRD) [ml/min/1,73m ²]	-6,4 (-18,9;9)	0 (-15,9;17)	0,24

test Manna-Whitney'a

Tabela 11 Różnica w zakresie ocenianych zmiennych [Δ] przed i po 6 miesiącach leczenia-parametry tkanki tłuszczowej i insulinooporności . Mediana (IQR)

Oceniane zmienne	METF [n=87 osób]	BezMETF [n=48]	P
Δ TBF [kg]	-1,6 (0;2,8)	0,6 (-0,9;2,7)	0,000
Δ TrBF –ViScan [%]	-4 (-14,4;3)	2,3 (-6;8,4)	0,0002
Δ AViscBF- ViScan	3,25 (12;20,5)	3,5 (-8;42)	0,0002
Δ Obwód tali ViScan [cm]	-5 (-12;7)	3,5 (-3;6)	0,02
Δ VAI-K	0,72 (0,1;1,8)	0,57 (0,2;0,9)	0,57
Δ VAI-M	1,1 (0,3;1,9)	-0,11 (-0,7;0,2)	0,03
Δ eGDR [mg/kg/min]	0,8 (0;1,4)	-0,2 (-1,2;0,3)	0,001

test Manna-Whitney a

Tabela 12 Ocena bezpieczeństwa i tolerancji terapii metforminą w trakcie 6 miesięcznej obserwacji. Mediana (IQR), n (%).

Oceniane zmienne	METF [n=87 osób]	BezMETF [n=48 osób]	P<0,05
Acetonuria [n] (%)	3 (3,4)	9 (18,8)	0,003
Hipoglikemia [n] (%)	33 (37,9)	17 (35,4)	0,17
Hipoglikemia ciężka [n] (%)	2 (2,3)	10 (20,8)	0,0004
Kwasica ketonowa [n] (%)	0 (0)	1 (1,1)	0,17
Wczesne objawy żołądkowo jelitowe [n] (%)	11 (12,6)	0 (0)	1
Objawy żołądkowo-jelitowe [n] (%)	1 (1,1)	0 (0)	1
Objawy uboczne- skórne [n] (%)	1 (1,1)	0 (0)	1

test Chi²

Tabela 13 Ocena satysfakcji podczas terapii metforminą w trakcie 6 miesięcznej obserwacji. Mediana (IQR).

	METF W.0 n=87	METF W.6 n=87	METF vs. METF W.0 vs. W.6 [p]	BezMETF W.0 n=48	BezMETF W.6 n=48	BezMETF vs. BezMETF W.0 vs. W.6 [p]	METF vs. BezMETF W.0 vs. W.0 [p]	METF vs. BezMETF W.6 vs. W.6 [p]
Całkowita satysfakcja z leczenia (Suma pytań 1,4,5,6,7,8)	27,5 (23-30)	29 (27-33)	0,0005	29 (27-33)	27 (23-31)	0,0025	0,004	0,003
Częstość odczuwania hiperglikemii (pytanie nr 2)	4 (2-5)	2 (2-4)	0,00004	3 (2-4)	3 (2-4)	0,17	0,04	0,13
Częstość odczuwania hipoglikemii (pytanie nr 3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,24	3 (2-3)	3 (2-3)	0,08	0,63	0,07

test Manna-Whitney a

PIŚMIENNICTWO

1. Soltész G. Diabetes in the young: a pediatric and epidemiological perspective. *Diabetology* 2003. 46: 447-454.
2. www.idf.org/diabetesatlas.
3. Bailey C., Campbell I., Chan J. i wsp. Metformina — złoty standard. Via Medica, Gdańsk 2008.
4. Barger G.White F. The constitution of galegine. *Bioch. J.* 1923. 17: 827–835.
5. Drzewoski J. Znaczenie metforminy we współczesnej farmakoterapii cukrzycy typu 2. Polfa Kutno, Warszawa 2004.
6. Slotta K.H.Tsesche R. Uber biguanide II. Die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanides. *Ber. Deut. Chem. Gesell.* 1929. 62: 1398–1405.
7. Ungar G., Freedman L.Shapiro S.L. Pharmacological studies of new oral hypoglycaemic drug. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1957. 95: 190-192.
8. University Group Diabetes Program -a study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes Care* 1970. 19: 747-830.
9. DeFronzo R.A.Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995. 333: 541-549.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998. 12: 854-865.
11. Wullffele M.G., Kooy A., deZeeuw D., Stehouwer C.D.Gansevoort R.T. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J. Intern. Med.* 2004. 256: 1-14.
12. Wu M.S., Johnston P., HSheu W.H. i wsp. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990. 13: 1-8.
13. Sirtori C.R., Franceschini G.Gianfranceschi G. Metformin improves peripheral vascular flow in nonhyperlipidemic patients with arterial disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1984. 6: 914-923.
14. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A., Tsuyuki R.T.Johnson J.A.I. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005. 28: 2345-2351.
15. Jager J., Kooy A., Lehert P.H. i wsp. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Intern. Med.* 2005. 1: 100-110.
16. Nagi D.K.Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993. 16: 621-629.
17. Grant P. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabet. Metab.* 2003. 29: 44-52.
18. Carter A.M., Bennet L.E., Bostock J.A.Grant P.J. Metformin reduces C-reactive protein but not complement factor C3 in overweight patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2005. 22: 1282-1284.
19. Leverve X., Guigas B., Detaille D. i wsp. Mitochondrial metabolism and type-2 diabetes: a specific target of metformin. *Diabet. Metab.* 2003. 29: 6S88.

20. Moghetti P., Castello R., Negri C. i wsp. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. 1: 139-146.
21. Mattias E., Franzén L.E.Mathiesen U.L. Long-term follow- up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006. 44: 865-873.
22. Luyckx F.H., Lefebvre P.J.Scheen A.J. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabet. Metab.* 2000. 26: 98-106.
23. Zakikhani M., Dowling R., Fantus I., Sonenberg N.Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006. 66: 10269-10273.
24. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith M.A., Alessi D.R.Morris A.D. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005. 330: 1304-1305.
25. Graham G.G., Punt J., Arora M., Day R.O.Doogue M.P. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011. 50(2): 81-98.
26. Strack T. Metformin: a review. *Drugs Today* 2008. 44(4): 303-314.
27. Niafar M., Hai F., Porhomayon J.Nader N.D. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med.* 2015. 10(1): 93-102.
28. Zalecenia dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015- Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2015. 4(A7-A8).
29. Bailey A. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev.* 2001. 122(7): 735-755.
30. Furber J. Extracellular glycation crosslinks: prospects for removal. *Rejuvenation Res.* 2006. 9(2): 274-8.
31. Brownlee M., Vlassaria H., Cerami A.Vlassara M.D. Nonenzymatic Glycosylation and the Pathogenesis of Diabetic Complications. *Ann Intern Med.* 1984. 101(4): 527-537.
32. Uruska A. Znaczenie pośrednich wykładników insulinooporności w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy typu 1-Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. 2012.
33. Thorn L.M., Forsblom C., Fagerudd J. i wsp. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemetic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 2005. 28(8): :2019-2024.
34. Szadkowska A.Bodalski J. Otyłość u dzieci i młodzieży. *Przew. Lek.* 2003. 6(9): 54-58.
35. Zeitler P. Approach to the obese adolescent with new-onset diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(12): 5163-5170.
36. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance. . *J Clin Invest.* 2000. 106(2): 171-176.
37. Kilpatrick E.S., Rigby A.S.Atkin S.L. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2007. 30(3): 707-712.
38. Pambianco G., Costacou T.Orchard T.J. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care.* 2007. 30(5): 1248-1254.

39. DeFronzo R.A., Simonson D., Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1982. 23(4): :313-319.
40. Liu H.Y., Cao S.Y., Hong T. i wsp. Insulin is a stronger inducer of insulin resistance than hyperglycemia in mice with type 1 diabetes mellitus. *J Biol Chem.* 2009. 284(40): 27090-27100.
41. Price S.A., Gorelik A., Furlanos S., Colman P.G., Wentworth J.M. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obes Res Clin Pract.* 2014. 8(2): 178-82.
42. Valerio G., Iafusco D., Zucchini S., Maffei C. Abdominal adiposity and cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes. *ISPED. Diabetes Research and Clinical Practice* 2012. 97(1): 99-104.
43. Purnell J. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure. *JAMA* 1998. 280(6): 140-146.
44. DeBlock C.E., Leeuw I.H., Van Gaal L.F. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005. 28: 1649-1655.
45. Zamrazilová H., Hlavatý P., Dusátková L. i wsp. A new simple method for estimating trunk and visceral fat by bioelectrical impedance: comparison with magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry in Czech adolescents. *Cas Lek Cesk.* 2010. 149(9): 417-22.
46. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979. 237(3): E214-223.
47. Perry I.J., Wannamethee S.G., Shaper A.G. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998. 21(5): 732-737.
48. Balkau B., Tichet J., Caces E. i wsp. Insulin dose and cardiovascular risk factors in type 1 diabetic children and adolescents. *Diabetes Metab.* 1998. 24(2): 143-150.
49. Orchard T.J., Olson J.C., Erbey J.R. i wsp. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2003. 26(5): 1374-1379.
50. Hamilton J., Cummings E., Zdravkovic V. i wsp. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003. 26: 138-143.
51. Sarnblad S., Kroon M., Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with assessment of insulin sensitivity. *Eur. J. Endocrinol.* 2003. 4: 323-329.
52. Vella S., Buetow L., Royle P. i wsp. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia* 2010. 53: 809-820.
53. Zalecenia kliniczne postępowania u chorych na cukrzycę 2015. *Diabetologia Kliniczna* 2015. 4(suplement A): A32-A34.
54. Gallagher D., Heymsfield S.B., Heo M. i wsp. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000. 72: 694-701.
55. Amato M.C., Giordano C., Galia M. i wsp. Adiposity Index (VAI): A Reliable Indicator Of Visceral Fat Function Associated With Cardiometabolic Risk. *Diabetes Care* 2010. 12(4): 920-922.

56. Fowelin J., Attvall S., vonSchenck H. i wsp. Effect of prolonged hyperglycemia on growth hormone levels and insulin sensitivity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*. 1993. 42(3): 387-394.
57. Williams K.V., Erbey J.R., Becker D., Arslanian S.Orchard T.J. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2000. 49: 626-632.
58. Bradley C., Meadows K.A.Sowden A.J. General Well- being and Satisfaction with Treatment scales for use with insulin requireing diabetes Part 1. . Raport of WHO. Copenhagen 1992.
59. Menzel R., Chlup R., Jutzi E.Hildman W. Catheter -Pens"an alternative to insulin pomp treatment? *Experimental and Clinical EndoClinical Endocrinology* 1990. 95: 157-164.
60. Lacigová S., Rusavý Z., Jankovec Z.Kyselová P. Metformin in the treatment of type 1 diabetics — a placebo controlled study. *Cas Lek Cesk*. 2001. 24: 302-306.
61. Leblanc H., Marre M., Billault B.Passa P. Value of combined subcutaneous infusion of insulin and metformin in 10 insulin- -dependent obese diabetics. *Diabet. Metab*. 1987. 13: 613-617.
62. Gomez R., Mokhashi-Moinuddin H., Rao J. i wsp. Metformin adjunctive therapy with insulin improves glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2002. 15: 1147-1151.
63. Lund S., Tarnow L.Astrup A. Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study *Plos One* 2008. 3: 3363.
64. Janssen M., Rillaerts E.Leeuwl D. Effects of metformin on haemorheology, lipid parameters and insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients (IDDM). *Biomed. Pharmacother*. 1991. 45: 363-367.
65. Urakami T., Morimoto S., Owada M.Kensuke H. Usefulness of the addition of metformin to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Intern*. 2005. 47: 430-433.
66. Jacobsen I.B., Henriksen J.E.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.
67. Moon R.J., Bascombe L.A.Holt R.I. 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.
68. Bosy-Westphal A., Later W., Hitze B. i wsp. Accuracy of Bioelectrical Impedance Consumer Devices for Measurement of Body Composition in Comparison to Whole Body Magnetic Resonance Imaging and Dual X-Ray Absorptiometry. *Obesity Facts* 2008. 1: 319-324.
69. Mannucci E., Monami M., Balzi D. i wsp. Doses of Insulin and Its Analogues and Cancer Occurrence in Insulin-Treated Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1997-2003, 2010. 33.
70. Khan A.S., McLoughney C.R.Ahmed A.B. The effect of metformin on blood glucose control in overweight patients with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2006. 23: 1079-1084.
71. Gin H., Messerschmitt C., Brottier E.Aubertin J. Metformin improved insulin resistance in type I insulin-dependent diabetic patients. *Metab. Clin. Exp. J* 1985. 34: 923-925.
72. Pagano G., Tagliaferro V.Carta Q. Metformin reduces insulin requirement in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983. 24: 351-354.

73. Nazare J.A., Smith J., Borel A.L. i wsp. Usefulness of Measuring Both Body Mass Index and Waist Circumference for the Estimation of Visceral Adiposity and Related Cardiometabolic Risk Profile (from the INSPIRE ME IAA Study). *Am J Cardiol.* 2015. 115: 307-315.
74. Chillaron J.J., Goday A., Flores-Le-Roux J.A. i wsp. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. 94(9): 3530-3534.
75. Meyer L., Bohme P., Delbachian D. The benefits of metformin therapy during continuous subcutaneous insulin infusion treatment of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002. 25: 2153-2158.
76. Gunton J.E., Twigg S.M. Metformin use as an adjunct to insulin treatment in selected patients with type 1 diabetes mellitus. *Med. J. Aust.* 2003. 178: 591-592.
77. Keen H., Collins A.C.G., Bending J.J. Metformin increases response to insulin in type-1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1987. 30(A538).
78. Bjornstad P., Eckel R.H., Pyle L. i wsp. Relation of Combined Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B With Atherosclerosis in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2015. 1(116): 1057-62.
79. Walravens P.A., Chase P.H., Klingensmith G.J. i wsp. Low dose metformin in adolescents with type 1 diabetes mellitus: a double blind, controlled study. *Diabetes Care* 2000. 49(Suppl 1): A128.
80. Goto A., Arah O.A., Goto M. i wsp. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013. 347: 4533.
81. Freedland E.S. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr. Metab.* 2004. 1: 12-24.
82. Ferrannini E., Natali A., Bell P. i wsp. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group of the Study on Insulin Resistance (EGIR) *J. Clin. Invest.* 1997. 100: 1166-1173.
83. Grundy S.N. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004. 89: 2595-2600.
84. Araszkiwicz A., Naskręt D., Niedźwiecki P. i wsp. Increased accumulation of skin advanced glycation end products is associated with microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011. 13(8): 837-842.
85. denEngelsen C., VanDenDonk M., Gorter J.K., Salomé P.L., Rutten G.E. Advanced glycation end products measured by skin autofluorescence in a population with central obesity. *Dermato-Endocrinology* 2012. 4(1): 33-38.
86. Nadeau K.J., K Chowb, Alamb S. i wsp. Effects of low dose metformin in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatric Diabetes* 2015. 16: 196-203.
87. Nwosu B.U., Maranda L., Cullen K. i wsp. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Adjunctive Metformin Therapy in Overweight/Obese Youth with Type 1 Diabetes. *PLoS One* 2015. 14(10): e0137525.

STRESZCZENIE

WSTĘP: Stosowanie egzogennej insuliny oraz nieprawidłowe nawyki żywieniowe sprzyjają występowaniu otyłości i nadwagi u pacjentów z cukrzycą typu 1. Prowadzi to do rozwoju insulinooporności, pogorszenia wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz postępu przewlekłych powikłań cukrzycy. Największe metaboliczne niebezpieczeństwo stanowi zwiększenie zawartości tkanki tłuszczowej wisceralnej, zgromadzonej w obrębie jamy brzusznej. Zwiększenie ilości tłuszczu trzewnego jest głównie odpowiedzialne za zmniejszenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę. W ostatnich latach pojawiły się na rynku urządzenia oceniające zawartość tkanki tłuszczowej całkowitej i wisceralnej przy użyciu metody bioimpedancji elektrycznej. Dokładność tego nieinwazyjnego badania jest porównywalna z wynikami uzyskanymi przy użyciu rezonansu magnetycznego.

Metformina jest lekiem wykorzystywanym głównie w terapii cukrzycy typu 2 w celu poprawy insulinowrażliwości tkanek (mięśnie szkieletowe, serce, wątroba, tkanka tłuszczowa). Poza zarejestrowanymi dotychczas wskazaniami, coraz częściej preparaty metforminy znajdują zastosowanie u pacjentów z cukrzycą typu 1 z nadwagą lub otyłością w skojarzonej terapii z insuliną. W piśmiennictwie istnieje kilka prac opisujących korzystny efekt działania metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 1. Badania te były jednak zazwyczaj prowadzone na małych grupach pacjentów, a okres obserwacji był stosunkowo krótki. Meta analiza podsumowująca te badania potwierdziła konieczność dalszych badań nad zastosowaniem metforminy w cukrzycy typu 1.

Celem pracy była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji oraz satysfakcji leczenia metforminą w skojarzeniu z insuliną podawaną w modelu intensywnej czynnościowej insulinoterapii u osób z typem 1 cukrzycy i nadmiarem tkanki tłuszczowej.

MATERIAŁ I METODY: Analizie statystycznej poddano 135 osób w wieku 31 (24-39) lat ze zwiększoną zawartością całkowitej tkanki tłuszczowej 26,6 (22,3-31,2) kg. Dobbowe zapotrzebowanie na insulinę wynosiło 0,6 j/kg m.c., a czas trwania cukrzycy 14 (10-20) lat. Metforminę stosowano przez okres 6 miesięcy w średniej dawce 1000 mg/dobę w grupie 87 osób (METF), natomiast 48 stanowiło grupę bez metforminy (BezMETF). Na początku badania i po 6 miesiącach obserwacji u pacjentów oceniono: parametry antropometryczne, zawartość tkanki tłuszczowej całkowitej i wisceralnej metodą bioimpedacji elektrycznej za pomocą urządzenia Tanita BC418 MA, Tanita ViScan AB140, wskaźniki insulinooporności (VAI, eGDR), parametry laboratoryjne (HbA_{1c}, profil lipidowy, kreatynina, ALT, AST) oraz zawartość końcowych produktów glikacji białek w skórze za pomocą urządzenia AGE-Reader (DiagnOptics Technologies). Ocenę bezpieczeństwa i tolerancji terapii metforminą przeprowadzono w oparciu o ocenę częstość występowania hipoglikemii, acetonurii i objawów niepożądanych. Satysfakcję z leczenia oceniono za pomocą testu DTSQ.

WYNIKI: Na podstawie różnic w zakresie ocenianych zmiennych [delta - Δ] przed i po 6 miesiącach leczenia w grupie METF stwierdzono istotne statystycznie obniżenie wartości wskaźnika BMI: -0,6 (-1,4;0,1) vs 0,2 (0,6;1,2) kg/m² p=0,008, obwodu talii u kobiet -6 (-11;-2) vs 3 (0;5) cm, p=0,000 i obwodu talii u mężczyzn -5 (-8;-2) vs 2 (-2;7) cm p=0,000 przy wzroście w grupie BezMETF. W grupie METF obserwowano także obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi skurczowego: -10 (-20;0) vs 10 (0,5;20) mmHg p=0,000 i rozkurczowego: -10 (-10;0) vs 10 (0;15) p=0,000 przy wzroście wartości w grupie BezMETF. W grupie METF obserwowano obniżenie wartości HbA_{1c} przy wzroście wartości w grupie bez metforminy: -0,5 (-1,3;0,2) vs 0,1 (0,5;0,7) % p=0,02. W obu grupach obserwowano obniżenie wartości non HDL cholesterolu jednak istotnie statystycznie większy w grupie METF: -15 (-45,5;1) vs -4

(-17;18) mg/dl $p=0,01$. W grupie METF obserwowano także zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej na tułowi: -4 (-14,4;3) vs 2,3 (-6;8,4) % $p=0,0002$ i obwodu tali mierzonego urządzeniem ViScan: -5 (-12;7) vs (3,5 3;6) cm $p=0,02$, przy wzroście obu parametrów w grupie BezMETF. W grupie METF wskaźnik eGDR, świadczący o poprawie wrażliwości na insulinę, wzrósł istotnie statystycznie, a spadek jego wartości odnotowano w gr BezMETF: 0,8 (0;1,4) vs 0,2 (-1,2;0,3) mg/kg/min $p=0,001$.

Istotnie zwiększyła się także satysfakcja pacjentów z leczenia w grupie METF: 27,5 (23-30) vs 29 (27-33) $p=0,0005$. Spadek satysfakcji z leczenia odnotowano natomiast w grupie BezMETF: 29 (27-33) vs 27 (23-31) $p=0,0025$.

Podczas 6 miesięcy stosowania metforminy nie odnotowano istotnych objawów niepożądanych, a deklarowane przez pacjentów w ankiecie hipoglikemie ciężkie 2 (2,3) vs 10 (20,8) % $p=0,0004$ i acetonuria 3 (3,4) vs 9 (18,8)% $p=0,003$ występowały istotnie statystycznie częściej w grupie BezMETF.

WNIOSKI:

- 1) W grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 i nadmiarem tkanki tłuszczowej leczonych dotychczas metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii uzupełnienie terapii metforminą poprawia parametry wyrównania metabolicznego cukrzycy.
- 2) Metformina dołączona do metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 i nadmiarem tkanki tłuszczowej jest dobrze tolerowana i nie wywołuje istotnych działań niepożądanych.
- 3) U pacjentów z cukrzycą typu 1 i nadmiarem tkanki tłuszczowej po dołączeniu metforminy do metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii rośnie satysfakcja z leczenia cukrzycy.

SŁOWA KLUCZOWE: cukrzyca typu 1, metformina, insulinooporność, otyłość,
bioimpedancja elektryczna

SUMMARY

INTRODUCTION: The usage of exogenous insulin combined with bad nutritional habits are conducive to obesity and excess weight even in patients with type 1 diabetes mellitus. This leads to the development of insulin resistance, poor metabolic control and the progression of chronic diabetic complications. The biggest metabolic threat is constituted by the increase of the visceral fat around the abdomen. Increased amount of visceral fat is the main cause of the decrease of the insulin sensitivity. Bioimpedance is a simple, noninvasive analysis of body and visceral fat and its precision is compared to magnetic resonance imaging. Metformin is a peripheral insulin-sensitizer drug which is commonly used in the treatment of type 2 diabetes. Except registered indications it is also used in overweight or obese patients with type 1 diabetes. Some studies including metformin treatment in type 1 diabetic patients were already conducted although only on small groups with a short observation time. The meta-analysis confirms the necessity for further research.

AIM: The aim of this study was to assess the effectiveness, safety, tolerance, and satisfaction of metformin therapy within type 1 diabetic patients with the excess body fat at the same time treated with intensive functional insulin therapy.

MATERIAL AND METHODS: The study includes a group of 135 patients with age of 31 (24-39) and the excess body fat 26,6 (22,3-31,2) kg. Daily insulin dosage was 0,6 j/kg, and duration of diabetes was 14 (10-20) years. Metformin was administered for at least 6 months at a mean dosage of 1000 mg/day in a group of 87 patients (METF) and 48 patients constituted a non metformin group (NonMETF).

Anthropometric parameters and body fat content measured by electrical bioimpedance (Tanita) both at baseline and after six months of study. Markers of insulin resistance (VAI, eGDR); laboratory tests (HbA1c, lipid profile, creatinine, ALT, AST) and AGE-skin accumulation were assessed at baseline, and after six months of observation. The frequency of hypoglycemia, acetonuria and the side effects was measured in order of testing the tolerance and safety of the drug. Treatment satisfaction level was measured with the DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire).

RESULTS:

Based on the tested variables, before and after 6 months of treatment, between groups we found statistically significant decrease of BMI: -0,6 (-1,4;0,1) vs 0,2 (0,6;1,2 [kg/m²] p=0,008, waist circumference in women: -6 (-11;-2) vs 3 (0,5) cm, p=0,000 and waist circumference in men: -5 (-8;-2) vs 2 (-2;7) cm p=0,000 in METF group in comparison to

increase of these parameters in NonMETF group. Moreover, in metformin group application of metformin resulted in a statistically significant reduction in systolic: -10 (-20;0) vs 10 (0,5;20) mmHg $p=0,000n$ and diastolic blood pressure: -10 (-10,0) vs 10 (0;15) $p=0,000$ with rise of those in NonMETF group. We noticed reduction of HbA1c value in comparison to decrease of it in NonMETF group: -0,5 (-1,3;0,2) vs 0,1 (0,5;0,7) % $p=0,02$ was also observed.

In both groups of patients we observed decrease of non HDL cholesterol but it was statistically significantly higher in METF group: -15 (-45,5;1) vs -4 (-17;18) mg/dl $p=0,01$. Reduction of trunk body fat, -4 (-14,4;3) vs 2,3 (-6;8,4) % $p=0,0002$ and waist circumference measured by ViScan: -5 (-12;7) vs 3,5 (3;6) cm $p=0,02$, in METF group was also observed. Increased value of eGDR reflects connected with increased insulin sensitivity was observed after 6 months observation in METF group with its decrease in NonMETF gr: 0,8 (0;1,4) vs 0,2 (-1,2;0,3) mg/kg/min $p=0,001$

Treatment Satisfaction was also significantly higher in METF gr 27,5 (23-30) vs 29 (27-33) $p=0,0005$.in comparison to its lower rate in NonMETF group : 29 (27-33) vs 27 (23-31) $p=0,0025$

During 6 months observation we did not observe statistically significant differences in occurrence of adverse events between METF and NonMETF group. Severe hypoglycemia. 2 (2,3) vs 10 (20,8) % $p=0,0004$ and acetonuria 3 (3,4) vs 9 (18,8)% $p=0,003$ occurred statistically significant more frequently in NonMETF group.

CONCLUSIONS:

1. In a group of patients with type 1 diabetes and excess body fat amount, treated with intensive functional insulin therapy, the addition of metformin lead to better metabolic control of diabetes.
2. Metformin added to intensive functional insulin therapy in patients with type 1 diabetes and excess body fat is safe and do not induce adverse events.
3. Addition of metformin to insulin therapy of patients with type 1 diabetes mellitus enhance treatment satisfaction.

SPIS TABEL I RYCIN

Spis tabel

Tabela 1 Normy zawartości tkanki tłuszczowej wisceralnej Tanita Vi Scan AB140	34
Tabela 2 Normy obwodu talii urządzenia Tanita Vi Scan AB140	34
Tabela 3 Normy poziomu zawartości tkanki tłuszczowej Tanita Vi Scan AB140	35
Tabela 4 Charakterystyka kliniczna grupy badanej. Mediana (IQR), n (%).	58
Tabela 5 Charakterystyka kliniczna grupy leczonej metforminą i grupy bez metforminy na początku obserwacji. Mediana (IQR), n (%).	59
Tabela 6 Porównanie grup na początku badania (W0) i po 6 miesiącach obserwacji (W6). Mediana (IQR).	60
Tabela 7 Porównanie grup na początku badania (W0) i po 6 miesiącach obserwacji (W6). Mediana (IQR)– wyniki badań laboratoryjnych.	61
Tabela 8 -Porównanie grup na początku badania (W0) i po 6 miesiącach obserwacji (W6). Mediana (IQR)- zawartość tkanki tłuszczowej i wskaźniki insulinooporności.	62
Tabela 9. Różnica w zakresie ocenianych zmiennych [Δ] przed i po 6 miesiącach leczenia. Mediana (IQR).	63
Tabela 10 Różnica w zakresie ocenianych zmiennych [Δ] przed i po 6 miesiącach leczenia-badania laboratoryjne, Mediana (IQR).	64
Tabela 11 Różnica w zakresie ocenianych zmiennych [Δ] przed i po 6 miesiącach leczenia-parametry tkanki tłuszczowej i insulinooporności . Mediana (IQR).	65
Tabela 12 Ocena bezpieczeństwa i tolerancji terapii metforminą w trakcie 6 miesięcznej obserwacji. Mediana (IQR), n (%).	66
Tabela 13 Ocena satysfakcji podczas terapii metforminą w trakcie 6 miesięcznej obserwacji. Mediana (IQR).	67

Spis rycin

Rycina 1 Schemat badania	23
Rycina 2 Pomiar zawartości AGE w skórze	28
Rycina 4 Wydruk pomiaru zawartości tkanki tłuszczowej Tanita BC418MA strona 2	31
Rycina 3 Wydruk pomiaru zawartości tkanki tłuszczowej Tanita BC418MA strona 1	31
Rycina 5 Urządzenie Tanita BC418MA	32
Rycina 6 Wydruk pomiaru zawartości tkanki tłuszczowej wisceralnej Tanita ViScan 140	33
Rycina 7 Urządzenie Tanita ViScan 140	33
Rycina 8 Normy zawartości tkanki tłuszczowej dla urządzenia Tanita BC 418 MA	34
Rycina 9 Dawka metforminy u osób z nadwagą	36
Rycina 10 Dawka metforminy u osób z otyłością	36

ZAŁĄCZNIK

Załącznik DTSQ

(Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) –

Kwestionariusz zadowolenia z leczenia cukrzycy

Poniższe pytania dotyczą leczenia cukrzycy oraz Twoich doświadczeń z tym związanych w ciągu ostatnich dwóch tygodni.

Odpowiedz na każde pytanie zakreślając właściwą cyfrę na skali.

1. Jak bardzo jesteś zadowolony ze sposobu w jaki jesteś leczony?

bardzo zadowolony 6 5 4 3 2 1 0 bardzo niezadowolony

2. Jak często czułeś w ostatnim czasie, że możesz mieć zbyt wysoki poziom glikozy we krwi?

prawie cały czas 6 5 4 3 2 1 0 wcale

3. Jak często czułeś w ostatnim czasie, że możesz mieć zbyt niski poziom glukozy we krwi?

prawie cały czas 6 5 4 3 2 1 0 wcale

4. Czy sposób w jaki jesteś w ostatnim czasie leczony jest dla Ciebie wygodny?

bardzo wygodny 6 5 4 3 2 1 0 bardzo niewygodny

5. Czy uważasz, iż sposób w jaki jesteś leczony może być łatwo zmieniony w zależności od potrzeb?

bardzo łatwy do zmiany 6 5 4 3 2 1 0 bardzo trudny do zmiany

6. Czy jesteś zadowolony z własnego poziomu wiedzy na temat cukrzycy?

bardzo zadowolony 6 5 4 3 2 1 0 bardzo niezadowolony

7. Czy poleciłbyś taką formę leczenia komuś innemu?

zdecydowanie tak 6 5 4 3 2 1 0 zdecydowanie nie

8. Czy byłbyś zadowolony z możliwości kontynuowania obecnego sposobu Twojego leczenia?

bardzo zadowolony 6 5 4 3 2 1 0 bardzo niezadowolony