

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY

Lidia Witek¹, Irina Kowalska²¹Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku²Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Zastosowanie metforminy w leczeniu stanu przedcukrzycowego

The use of metformin in the treatment of prediabetes

Streszczenie

Określenie „stan przedcukrzycowy” dotyczy nieprawidłowej glikemii na czczo i nieprawidłowej tolerancji glukozy definiowanej jako podwyższone stężenie glukozy w osoczu w drugiej godzinie doustnego testu tolerancji glukozy. Osoby z opisywanym zaburzeniem mają zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego pacjentom ze stanem przedcukrzycowym należy zaproponować modyfikację stylu życia. U osób z grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy należy rozważyć farmakoterapię z użyciem metforminy. Lek zmniejsza oporność na insulinę w wątrobie i mięśniach szkieletowych. W badaniu DPP (*Diabetes Prevention Program*) metformina istotnie zmniejszyła ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u osób ze stanem przedcukrzycowym. Metformina jest stosowana od wielu lat, jest lekiem tanim, bezpiecznym i nie powoduje hipoglikemii.

Słowa kluczowe

stan przedcukrzycowy, nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy, metformina, DPP

Abstract

The term ‘prediabetes’ refers to impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance, defined as increased plasma glucose 2 h after an oral glucose tolerance test. People with this disorder have an increased risk of developing type 2 diabetes. According to the recommendations of Diabetes Poland, patients with prediabetes should be offered lifestyle modification and pharmacotherapy with the use of metformin for persons at high risk of diabetes. This drug reduces insulin resistance in liver and skeletal muscle. In the Diabetes Prevention Program metformin slowed down the progression of prediabetes to type 2 diabetes. Metformin has been in use for many years, it is cheap, safe, and does not cause hypoglycaemia.

Key words

prediabetes, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, metformin, DPP

Wstęp

Badania przesiewowe w celu wczesnego rozpoznania zaburzeń metabolizmu węglowodanów powinny być prowadzone u osób po 45. roku życia raz na 3 lata oraz co roku u młodszych osób z czynnikami ryzyka cukrzycy (tab. 1). Preferowaną metodą jest doustny test tolerancji glukozy (*oral glucose tolerance test* – OGTT). Badanie polega na pobraniu próbek krwi żyłnej do oznaczenia stężenia glukozy oraz wypiciu 75 g glukozy rozpuszczonej w 250–300 ml wody, a następnie ponownym oznaczeniu glukozy we krwi po 2 godzinach. Test należy przeprowadzać u osób stosujących wcześniej typową dla siebie dietę, w godzinach porannych, na czczo, po przespanej nocy. W trakcie badania pacjent pozostaje w spoczynku. Na podstawie uzyskanych wyników stany związane z hiperglikemią można podzielić na: prawidłową tolerancję glukozy (*normal glucose tolerance* – NGT), cukrzycę, stan przedcukrzycowy (*prediabetes*) [1]. W skład ostatniego zaburzenia wchodzi nieprawidłowa glikemia na czczo (*impaired fasting glucose* – IFG) i nieprawidłowa tolerancja glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT) oraz występowanie obu zaburzeń łącznie – IFG/IGT (tab. 2) [1]. Osoby ze stanem przedcukrzycowym mają stężenie glukozy we krwi powyżej normy, ale poniżej wartości upoważniających do rozpoznania cukrzycy.

Stan przedcukrzycowy

Według *IDF Diabetes Atlas* w 2017 r. na cukrzycę chorowało 424,9 mln osób, czyli 8,8% światowej populacji. Nieprawidłową tolerancję glukozy rozpoznano u 352,1 mln osób, co stanowi 7,3% ludności. Prawie połowa osób z IGT była w wieku poniżej 50 lat [2]. Zgodnie z doniesieniami z Narodowego Raportu o Cukrzycy ze Stanów Zjednoczonych z 2017 r. u 33% osób powyżej 18. roku życia rozpoznano stan przedcukrzycowy na podstawie IFG i odsetka hemoglobiny glikowanej we krwi w przedziale 5,7–6,4% [3]. Czynniki ryzyka stanu przedcukrzycowego są takie same jak w przypadku cukrzycy typu 2 [2]. Szacuje się, że w ciągu 3–5 lat u 25% osób z IFG i IGT roz-

winie się cukrzyca, ok. 50% dalej będzie miało stan przedcukrzycowy, a 25% uzyska prawidłowe wyniki stężenia glukozy we krwi. Przejście ze stanu przedcukrzycowego do cukrzycy może zająć wiele lat, jednak ocenia się, że u większości osób, prawdopodobnie do 70%, ostatecznie rozwija się cukrzyca. Pacjenci starsi, z nadmiarem tkanki tłuszczowej lub innymi czynnikami ryzyka są bardziej podatni na progresję zaburzeń metabolizmu węglowodanów [4].

Stan przedcukrzycowy charakteryzuje się insulinopornością dotyczącą różnych narządów oraz dysfunkcją komórek β trzustki. U osób z IGT występuje głównie oporność na insulinę w tkance mięśniowej oraz dochodzi do zmniejszonego wychwytu glukozy w mięśniach szkieletowych. Zaobserwowano zaburzone wydzielanie insuliny we wczesnej i późnej fazie po doustnym obciążeniu glukozą. Glikemia wzrasta we wszystkich punktach czasowych badania i pozostaje podwyższona po 120 min. Pacjenci z IFG wykazują natomiast głównie insulinoporność wątrobową; dochodzi u nich do nadmiernego wytwarzania glukozy przez wątrobę na czczo. W IFG

Tabela 1. Czynniki ryzyka cukrzycy

nadwaga lub otyłość [BMI \geq 25 kg/m ² i/lub obwód w talii > 80 cm (kobiety), > 94 cm (mężczyźni)]
cukrzyca występująca w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo)
mała aktywność fizyczna
grupy środowiskowe lub etniczne częściej narażone na cukrzycę
stwierdzenie stanu przedcukrzycowego w poprzednim badaniu
przebyta cukrzyca ciążowa
urodzenie dziecka o masie ciała > 4 kg
nadciśnienie tętnicze
dyslipidemia [stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów > 150 mg/dl (>1,7 mmol/l)]
zespół policystycznych jajników
choroba układu sercowo-naczyniowego

Tabela 2. Kryteria rozpoznania stanu przedcukrzycowego

Stan przedcukrzycowy	Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo [mg/dl (mmol/l)]	Stężenie glukozy w 2. godzinie doustnego testu tolerancji glukozy [mg/dl (mmol/l)]
prawidłowa tolerancja glukozy, prawidłowa glikemia na czczo	70–99 (3,9–5,5)	< 140 (< 7,8)
nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)	100–125 (5,6–6,9)	< 140 (< 7,8)
nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	< 100 (< 5,6)	140–199 (7,8–11,0)
połączenie IFG/IGT	100–125 (5,6–6,9)	140–199 (7,8–11,0)

upośledzona jest wczesna odpowiedź insulinowa podczas doustnego testu tolerancji glukozy, ale wydzielanie insuliny wzrasta podczas drugiej fazy OGTT. W konsekwencji stężenie glukozy w drugiej godzinie testu obniża się do wartości prawidłowych [5, 6].

Prewencja przekształcenia stanu przedcukrzycowego w cukrzycę ma za zadanie zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycy. Dowody naukowe wskazują jednak na związek samego stanu przedcukrzycowego z wczesnymi postaciami nefropatii, przewlekłej choroby nerek, neuropatii małych włókien, retinopatii cukrzycowej oraz choroby makronaczyniowej [5]. Dowiedziono, że osoby z nieprawidłową tolerancją glukozy są obciążone większym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniu DECODE przeprowadzonym wśród Europejczyków zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem glukozy w drugiej godzinie OGTT a zwiększoną śmiertelnością [7].

Metformina

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca pacjentom z IGT zmniejszenie masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej (przynajmniej 150 min tygodniowo). Postępowanie nefarmakologiczne (dieta, wysiłek fizyczny) mimo udowodnionych efektów klinicznych (*Diabetes Prevention Program, DaQing Study, Finish Prevention Study*) jest bardzo trudne do realizacji u większości pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, w związku z tym można rozważyć postępowanie farmakologiczne. U osób z grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, w szczególności u kobiet, u których w przeszłości rozpoznano cukrzycę ciążową, należy rozważyć włączenie do leczenia metforminy [1].

W 1957 r. w badaniach przeprowadzonych pod kierownictwem francuskiego lekarza Jeana Sterne'a udowodniono działanie hipoglikemizujące metforminy. W większości światowych zaleceń jest ona wymieniana jako lek pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2. Ponadto udowodniono, że zmniejsza ryzyko progresji stanu przedcukrzycowego do jawnej cukrzycy [8].

Główne działania metforminy polega na przeciwdziałaniu insulinooporności obwodowej i wątrobowej. Dochodzi do uwrażliwienia tkanki mięśniowej i tłuszczowej na działanie insuliny oraz zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy, pobudzenia syntezy glikogenu oraz obniżenia wydzielania insuliny na czczo. W jelitach zwiększa się beztlenowy metabolizm glukozy. Zaobserwowano także plejotropowe działanie metforminy polegające na ochronnym

wpływie na śródbłonek naczyniowy, efekcie przeciwzapalnym (zmniejszenie stężenia CRP i niektórych adipocytokin), aktywności przeciwzkrzepowej: zmniejszenie stężenia PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), fibrynogenu i agregacji płytek oraz poprawie perfuzji włosniczki. Lek powoduje zmniejszenie stężenia LDL (*low density lipoprotein*) i triglicerydów oraz zwiększenie stężenia HDL (*high density lipoprotein*) we krwi [9]. Dodatkowo wykazano wpływ na układ inkretynowy poprzez zwiększenie wydzielania glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i zmniejszenie aktywności enzymu odpowiedzialnego za jego inaktywację – dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4). Glukagonopodobny peptyd 1 zwiększa poposiłkowe wydzielanie insuliny przez komórki β wysp trzustkowych [10].

Mechanizm działania metforminy na poziomie molekularnym jest w dalszym ciągu przedmiotem intensywnych badań. Lek ma zdolność hamowania aktywności kompleksu I łańcucha oddechowego obecnego w mitochondriach hepatocytów i w konsekwencji zapobiega wytwarzaniu ATP. Następuje zwiększenie stosunku ADP/ATP i AMP/ATP w cytoplazmie, co prowadzi do aktywacji AMPK (*AMP-activated protein kinase*). Powoduje to zahamowanie wytwarzania glukozy i nasilenie oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych w wątrobie. AMPK stymuluje także powstawanie transportera glukozy GLUT4 w miocytach, naśladując efekt intensywnego treningu wysiłkowego, co zwiększa wychwyty glukozy przez mięśnie szkieletowe [11, 12].

W leczeniu cukrzycy zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach, w czasie lub po posiłku. Należy zaczynać od małej dawki (przeważnie 500 mg/dobę) i następnie stopniowo ją zwiększać. Maksymalna dobową dawkę leku wynosi 3 g.

Metformina jest stosowana od wielu lat i nie wykazuje długotrwałych, poważnych działań ubocznych oraz nie powoduje hipoglikemii. Liczne badania udowodniły, że jest w pełni bezpieczna, jeśli uwzględni się przeciwwskazania do terapii. Należy odstąpić od przyjmowania leku w przypadku niewydolności narządowych (serca, mózgu, wątroby, oddechowej, nerek) oraz w alkoholizmie [1]. Wskazane jest okresowe odstawienie metforminy podczas chorób, operacji, badań obrazowych, które mogą nasilać ryzyko ostrego uszkodzenia nerek i w konsekwencji zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia kwasicy mleczanowej. Lek powinien być odstawiony 48 godzin przed tomografią komputerową z kontrastem. Można powrócić do jego stosowania po 48 godzinach od badania, o ile funk-

cja nerek jest prawidłowa. Podawanie metforminy należy przerwać na 2 dni przed planowaną operacją chirurgiczną.

Główne działania niepożądane podczas stosowania metforminy dotyczą przewodu pokarmowego. Po zastosowaniu leku u ok. 20–30% pacjentów może wystąpić biegunka, utrata apetytu, ból brzucha, nudności oraz wymioty. Objawy występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Można rozważyć zastosowanie preparatu o przedłużonym czasie działania, po którym rzadziej występują biegunki, nudności oraz bóle brzucha [13].

U ok. 5% pacjentów występują ciężkie działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego prowadzące do odstawienia leku. Za nietolerancję mogą odpowiadać trzy mechanizmy. Po pierwsze, zaobserwowano polimorfizm genów transporterów metforminy, głównie OCT1 (*organic cation transporter 1*) obecnego w komórkach nabłonkowych jelit oraz SERT (*serotonin transporter*). Po drugie, podczas stosowania leku zwiększa się poziom jelitowych kwasów żółciowych, co może wpływać na konsystencję stolca, wydzielanie GLP-1 i skład flory przewodu pokarmowego. Trzeci mechanizm polega na zwiększonym wychwycie glukozy w jelicie i w konsekwencji podwyższeniu stężenia mleczanów wewnątrz enterocytów [11, 14].

W badaniach obserwacyjnych u niektórych pacjentów leczenie wiązało się z klinicznie istotnym niedoborem witaminy B₁₂. Dolegliwości zgłaszane przez pacjenta mogą naśladować neuropatię cukrzycową [10].

Metformina a stan przedcukrzycowy – badanie DPP/DPPOS

Największym badaniem klinicznym dotyczącym stosowania metforminy w profilaktyce cukrzycy było badanie DPP (*Diabetes Prevention Program*), które zaczęło się w 1996 r. Uczestniczyły w nim 3234 osoby zrekrutowane w 27 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, w wieku powyżej 25 lat, z BMI (*body mass index*) ≥ 24 kg/m². U uczestników rozpoznano stan przedcukrzycowy: IFG lub IGT, 69,4% osób miało obciążający wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2. Pacjenci zostali poddani jednej z trzech interwencji. Pierwsza grupa składała się z 1079 uczestników, u których zastosowano intensywną modyfikację stylu życia w celu zmniejszenia masy ciała o co najmniej 7% poprzez dietę niskoenergetyczną i niskotłuszczową oraz aktywność

fizyczną o umiarkowanej intensywności (powyżej 150 min tygodniowo). Do drugiej grupy należało 1073 uczestników przyjmujących metforminę. Warto podkreślić, że w badaniu stosowano metforminę w dawce 850 mg podawaną dwa razy dziennie. Trzecia grupa składała się z 1082 uczestników, którym podawano placebo. Corocznie u wszystkich badanych wykonywano doustny test tolerancji glukozy oraz co pół roku kontrolowano stężenie glukozy na czczo. Osoby, u których w trakcie badania rozpoznano cukrzycę, były wykluczane z dalszej analizy. Po obserwacji wynoszącej średnio 2,8 roku uzyskano następujące wyniki: metformina zmniejszyła częstość występowania cukrzycy o 31% w porównaniu z placebo, natomiast sama zmiana stylu życia (bez leku) aż o 58%. Leczenie farmakologiczne było w szczególności korzystne w profilaktyce cukrzycy u osób otyłych, młodych (25–44 lat), z wyższą glikemią na czczo. U osób z BMI > 35 kg/m² zaobserwowano redukcję zapadalności na cukrzycę o 53% w porównaniu z grupą stosującą placebo [15]. Badanie DPP zakończono wcześniej ze względu na uzyskane wyniki. Wszystkim uczestnikom zaproponowano kontynuację badania, wdrażając interwencję polegającą na zmianie stylu życia. W drugiej części badania – DPPOS (*Diabetes Prevention Program Outcomes Study*) – wzięło udział 2776 osób. Po 15 latach obserwacji zapadalność na cukrzycę była o 27% mniejsza w grupie stosującej zasady zdrowego modelu życia i o 18% mniejsza w grupie stosującej metforminę w porównaniu z grupą placebo [16]. U pacjentów stosujących leczenie farmakologiczne zaobserwowano zmniejszenie obwodu talii oraz wskaźnika talia/biodra i stężenia insuliny na czczo. W grupie osób przyjmujących metforminę wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu metabolicznego w porównaniu z grupą stosującą placebo. W obserwacji 15-letniej stwierdzono zmniejszenie częstości choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn stosujących lek. Ponadto wykazano znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy u kobiet z wywiadem cukrzycy ciężkowej [17].

Zastosowanie metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników

Jednostką chorobową, która zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy i w której częściej występuje stan przedcukrzycowy, jest zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS). Należy on do najczęstszych endokrynopatii u kobiet w wieku rozrodczym [18]. Charakteryzuje się obecnością

nieprawidłowości dotyczących układu rozrodczego (niepłodność, hiperandrogenizm, hirsutyzm), metabolicznymi (insulinooporność, upośledzona tolerancja glukozy, cukrzyca typu 2, powikłania sercowo-naczyniowe) i psychologicznymi (zwiększony niepokój, depresja i pogorszenie jakości życia) [19]. Obecne u kobiet z PCOS insulinooporność i hiperinsulinemia przyczyniają się do nadmiernego wydzielania androgenów przez komórki jajnika, spowodowanego działaniem hormonu luteinizującego i zwiększeniem biodostępnego testosteronu [20]. Metformina jest jednym z najczęściej przepisywanych leków u pacjentek z PCOS. Rekomenduje się stosowanie metforminy w tej grupie pacjentek trzy razy dziennie po 500 mg. Pośrednio i bezpośrednio zmniejsza ona ilość produkowanych androgenów [20]. W metaanalizie Cochrane wykazano korzystny wpływ leku na układ rozrodczy. Połączenie kłomifenu i metforminy zwiększyło częstość owulacji i ciąży w porównaniu z grupą przyjmującą sam kłomifen, ponadto stosowanie metforminy spowodowało zwiększenie liczby żywych urodzeń w stosunku do grupy otrzymującej placebo [21].

Podsumowanie

Stan przedcukrzycowy stanowi czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2. Pacjentów z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów należy edukować w zakresie zasad zdrowego stylu życia i rozważyć u nich leczenie farmakologiczne z zastosowaniem metforminy. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego u każdej osoby ze stanem przedcukrzycowym należy co roku przeprowadzać doustny test obciążenia glukozą. Na co najmniej tydzień przed dniem badania trzeba odstawić metforminę [1].

Piśmiennictwo

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorego na cukrzycę 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Via Medica, 2018.
2. <http://www.diabetesatlas.org>
3. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>
4. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA i wsp. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753-759.
5. Tabák AG, Herder C, Rathmann W i wsp. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279-2290.
6. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance

- and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130-1139.
7. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. *European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999; 354: 617-621.
 8. Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia* 2017; 60: 1561-1565.
 9. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017; 60: 1566-1576.
 10. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention. *Drugs* 2015; 75: 1071-1094.
 11. Rana G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60: 1577-1585.
 12. Zhou G, Myers R, Li Y i wsp. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167-1174.
 13. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 16.
 14. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016; 59: 426-435.
 15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE i wsp. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
 16. Group DPPR. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 866-875.
 17. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP i wsp. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia* 2017; 60: 1601-1611.
 18. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2013; 6: 1-13.
 19. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010; 8: 41.
 20. Sam S, Ehrmann DA. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2017; 60: 1656-1661.
 21. Tang T, Lord JM, Norman RJ i wsp. Insulinsensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (5): CD003053.

Adres do korespondencji:

lek. Lidia Witek
Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a
15-276 Białystok
tel.: 85 746 86 07, 85 746 82 39
e-mail: lidiawitek@tlen.pl