

УТИЦАЈ МЕТФОРМИНА НА ЛУЧЕЊЕ ИНСУЛИНА НАШТЕ И ПОСТПРАНДИЈАЛНО КОД ГОЈАЗНИХ БОЛЕСНИКА СА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ ТИП 2

Мира ВУКОВИЋ¹, Мирјана ЛАПЧЕВИЋ², Невена КАЛЕЗИЋ³, Бранислав С. ГВОЗДЕНОВИЋ⁴

¹Здравствени центар, Ваљево; ²Дом здравља „Вождовац”, Београд; ³Институт за анестезиологију и реаниматологију, Клинички центар Србије, Београд; ⁴*AbCRO, Int. Serbia*, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Главни разлози снижења гликемије за време лечења метформином су повећање осетљивости периферних ткива на дејство инсулина и смањење хепатичког лучења гликозе због инхибиције гликонеогенезе.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди деловање метформина на лучење инсулина наше и постпрандијално код гојазних болесника са дијабетес мелитусом тип 2.

Метод рада Истраживање је било двоструко слепо, контролисано, компаративно, рандомизирано и мултицентрично, а у њега је укључено 89 амбулантно лечених испитаника сврстаних у две групе. Метформин су примала 43 болесника, док је код 46 испитаника примењен плацебо. У испитивање су укључени болесници са новодијагностикованим дијабетес мелитусом (ДМ) тип 2, вредностима гликемије мањим од 12 mmol/l и индекса телесне масе (BMI) већим од 30 kg/m². Пре примене терапије болесницима су урађене биохемијске анализе крви: гликемија наше и постпрандијално, вредности гликозилираног хемоглобина (HbA1c), инсулинемије наше и постпрандијално, ниво липида у крви (укупни холестерол, укупни триглицериди, HDL-холестерол и LDL-холестерол) и ниво гама глутарил-трансферазе (GGT). Такође је одређен BMI. После лечења које је трајало 42 дана болесницима су поново измерене вредности инсулинемије наше и постпрандијално. Анализа ефеката лечења и препознавање „збуњујућих” или придружених варијабли на лучење инсулина наше и постпрандијално обављени су методима ANOVA и ANCOVA.

Резултати Утврђено је да метформин уз дијету у односу на плацебо и дијету ефикасније смањује лучење инсулина наше после шестонедељне терапије гојазних болесника са ДМ тип 2 (24,392 mU/l према 25,667 mU/l), и то у интеракцији са „збуњујућим” или придруженим варијаблама BMI и лучењем инсулина наше пре лечења ($p < 0,001$). Уочен је и значајан учинак интеракције пратећих варијабли BMI и GGT. Такође, забележено је да постоји високо статистички значајан утицај BMI у интеракцији с почетним вредностима инсулинемије постпрандијално пре терапије и у интеракцији с терапијским фактором ($p < 0,01$). Усклађене просечне вредности лучења инсулина постпрандијално после терапије у групи испитаника који су примали плацебо биле су ниже у односу на испитанике лечене метформином (44,807 mU/l према 47,114 mU/l).

Закључак Метформин у односу на плацебо ефикасније смањује резистенцију на инсулин код гојазних болесника са ДМ тип 2. Он одржава ефикаснијим продуктивно лучење инсулина, што указује на то да метформин „штеди” панкреас од исцрпљивања бета ћелија.

Кључне речи: лучење инсулина; метформин; дијабетес мелитус

УВОД

Метформин је антидијабетик из групе бигванида. Механизам дејства овога лека је сложен. Он повећава периферно преузимање гликозе, посебно на нивоу скелетних мишића, смањује повећану хепатичку гликонеогенезу и инхибира интестиналну ресорпцију гликозе [1]. Не утиче на функцију бета ћелија, али је активан само код болесника са лучењем ендогеног инсулина. Лек потенцира дејство инсулина, појачавајући везивање инсулина за његове рецепторе и појачавајући пострецепторску активност. Метформин не изазива хипогликемију код здравих особа [2], а код оболелих од дијабетес мелитуса (ДМ) тип 2 смањује хипергликемију и вредности гликозилираног хемоглобина (HbA1c) после дуже примене [3]. Поред тога, током дуготрајне примене смањује и концентрацију липопротеина у плазми (триглицерида и у мањем степеноу холестерола) код болесника с хиперлипотеинемиијом, нарочито тип IV и II-B [4-6]. Лек побољшава периферну артеријску циркулацију, ублажавајући дијабетичке васкуларне компликације.

Један од важних патофизиолошких поремећаја код болесника са ДМ тип 2 јесте смањена осетљивост периферних циљних ткива на биолошко деловање инсулина [7-9]. Поред резистенције на инсулин за настанак ДМ тип 2, показано је да код ових болесника постоји и оштећење функције бета ћелија панкреаса [10].

Резистенција на инсулин се може испољити као пререцепторска, када је праћена ненормалним лучењем антиинсулинских антитела, а посебно је значајна код болесника на терапији инсулином; затим као рецепторска, где је смањен број рецептора или је ослабљено везивање инсулина за рецептор; или као пострецепторска, када постоји поремећај у трансдукцији сигнала после активације рецептора тирозин-киназе. Такође се јављају комбиновани типови резистенције на инсулин. Клинички, ова резистенција се може манифестовати хиперинсулинемијом или нормоинсулинемијом, а може бити праћена и гојазношћу, повећаним нивоом триглицерида у крви, смањеним подношењем гликозе или манифестним ДМ, повећаним нивоом LDL и VLDL холестерола, нижим нивоом HDL-холестерола, атеросклерозом и хипертензи-

јом. Разградња излученог инсулина обавља се у јетри. Сматра се да је метформин лек избора код гојазних болесника са ДМ тип 2. Он делује на резистенцију на инсулин индиректно спречавањем убрзаног стварања гликозе у јетри, секундарно инхибишући гликогенолизу [11, 12].

ЦИЉ РАДА

Циљ студије је био да се процени ефикасност лечења метформином на лечење инсулина наше и постпрандијално у односу на плацебо код гојазних болесника са новооткривеним ДМ тип 2, као и да се препознају евентуалне „збуњујуће” варијабле ради статистичке контроле систематских грешака које могу да настану као резултат повезаности или међузависности других променљивих које могу утицати на резистенцију на инсулин.

МЕТОД РАДА

Клиничко испитивање је било двоструко слепо, контролисано, компаративно, рандомизирано и мултицентрично, а у њега је укључено 89 амбулантно лечених испитаника сврстаних у две групе: једну групу су чинила 43 болесника која су примала метформин, док је другу групу чинило 46 болесника код којих је примењен плацебо. Испитивање је обављено према принципима Добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације. Студију је одобрио локални етички комитет, а испитаници су добровољно пристали на испитивање. У истраживање су укључени болесници оба пола, старости између 40 и 60 година, са новодиагностикованим ДМ тип 2, вредностима гликемије мањим од 12 $mmol/l$ и индекса телесне масе (BMI) већим од 30 kg/m^2 . Испитивање је обављено у три клиничко-болничке установе: Институту за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије у Београду, Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Института за интерне болести у Новом Саду и Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра у Нишу.

Насумично одабраним болесницима који су испуњавали критеријуме за укључивање у студију према унапред утврђеној листи преписан је метформин или плацебо. Предвиђено је било да током испитивања болесници посете лекара шест пута. Током прве посете, пре лечења, болесницима су измерене вредности гликемије наше и постпрандијално, гликозилираног хемоглобина ($HbA1c$), инсулинемије наше и постпрандијално, липида у крви (укупни холестерол, укупни триглицериди, HDL -холестерол и LDL -холестерол) и гама глутарил-трансферазе (GGT), а одређен је и BMI . Током наредне четири посете бележене су вредности гликемије и по потреби је коригова-

на доза метформина. После 42 дана лечења болесницима је поново измерен ниво инсулинемије наше и постпрандијално.

Метформин је примењиван у облику таблета од 500 mg , а компаративни препарат био је плацебо. Сви болесници су испитивање почели применом једне таблете дневно, с тим што би се доза препарата, након контроле нивоа гликемије једном недељно, кориговала. Доза је повећавана индивидуално, и то од 250 до 500 mg , у складу с вредношћу гликемије током размака од недељу дана [13]. Сви испитаници су од почетка лечења били и на немедицаментној терапији исхраном – на дијети. Она је такође осмишљена за сваког болесника понаособ ради одговарајућег уноса енергетских материја и могуће корекције гојазности и нивоа липопротеина и нормализације артеријског притиска [14].

У обради података добијених испитивањем коришћени су релевантни статистички методи: утврђивање мера централне тенденције и мера варијабилитета. Анализа података са нормалном расподелом по испитиваним групама пре и после лечења урађена је применом Колмогоров-Смирновљевог теста сагласности. За анализу фактора терапије на лечење инсулина наше и постпрандијално, без узимања у обзир евентуалних „збуњујућих” или придружених варијабли, пре и после шестонедељног испитивања коришћена је двосмерна $ANOVA$, док је $ANCOVA$ коришћена за препознавање потенцијалних ефеката „збуњујућих” варијабли (почетне вредности за инсулинемију наше и постпрандијално, BMI и други наведени биохемијски параметри). У свим анализама нулта хипотеза одбачена је на нивоу грешке алфа мање од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Од 89 испитаника укључених у испитивање, 83 су га завршила (41 мушкарац и 42 жене). Од њих су 43 испитаника лечена метформином, док је 40 лечено плацебом. Шест болесника који су примали плацебо својевољно је одустало од даљег испитивања.

Дескриптивни статистички параметри за сва испитивана обележја пре лечења приказани су у табели 1. Просечна примењена доза метформина у испитиваној групи била 1,25 грама дневно. Применом двосмерне анализе варијансе ($ANOVA$ two-way) није забележена статистички значајна разлика у инсулинемији наше пре и после терапије ($F=0,110$; $df=1$; $p>0,05$). Није утврђена ни разлика у вредностима инсулинемије наше између две групе испитаника ($F=0,724$; $df=1$; $p>0,05$). Такође, није утврђена статистички значајна разлика у вредностима инсулинемије постпрандијално пре и после терапије ($F=0,321$; $df=1$; $p>0,05$), као ни у вредностима параметара између група ($F=0,454$; $df=1$; $p>0,05$).

У анализи утицаја фактора терапијске групе и „збуњујућих” варијабли пре лечења на лечење инсули-

ТАБЕЛА 1. Дескриптивна статистика по обележјима пре лечења по терапијским групама.
TABLE 1. Descriptive statistics for traits before therapy by treatment groups.

Параметар Parameter	Терапија Therapy	Број болесника Number of patients	\bar{X}	SD	SE
Старост (године) Age (years)	M P	43 46	50.21 49.72	6.19 5.40	0.94 0.80
BMI (kg/m ²)	M P	43 46	34.78 34.01	4.8092 3.2920	0.7334 0.4854
Гликемија наште (mmol/l) Fasting glycaemia (mmol/l)	M P	43 46	8.99 8.52	1.8610 1.5864	0.2838 0.2339
Гликемија постпрандијално два часа (mmol/l) Postprandial glycaemia, 2h (mmol/l)	M P	43 46	10.37 8.52	2.3220 1.5864	0.3541 0.2339
GGT (IU/l)	M P	39 43	23.51 24.12	8.1806 15.2333	1.3099 2.3231
Инсулинемија наште (mU/l) Fasting insulinemia (mU/l)	M P	43 45	27.08 27.55	11.1390 13.0235	1.7188 1.9414
Инсулинемија постпрандијално два часа (mU/l) Postprandial insulinemia, 2h (mU/l)	M P	43 45	51.54 50.07	26.3314 23.5689	4.0630 3.5134
Укупни холестерол (mmol/l) Total cholesterol (mmol/l)	M P	43 46	5.63 6.08	1.6247 1.3794	0.2478 0.2034
Триглицериди (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)	M P	43 46	3.11 2.55	3.4676 2.2092	0.5288 0.3257
HDL-холестерол (mmol/l) HDL cholesterol (mmol/l)	M P	42 45	0.95 3.34	0.2645 15.3492	0.004 2.2881
LDL-холестерол (mmol/l) LDL cholesterol (mmol/l)	M P	41 44	3.60 3.85	1.1880 1.0026	0.1855 0.1511
HbA1c (%)	M P	43 46	7.83 7.31	1.6805 1.5312	0.2563 0.2258

M – метформин; P – плацебо; \bar{X} – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; SE – стандардна грешка
M – metformin; P – placebo; \bar{X} – arithmetic mean; SD – standard deviation; SE – standard error

на наште после примене лека уочен је високо значајан утицај фактора терапијске групе у интеракцији с вредностима инсулинемије наште и BMI пре терапије, као и значајан утицај интеракције BMI и GGT пре лечења и код испитаника лечених метформином, и код болесника код којих је примењен плацебо. У анализи утицаја фактора терапијске групе и утицаја „збуњујућих” варијабли пре терапије на лучење инсулина постпрандијално после терапије утврђен је високо статистички значајан утицај фактора терапијске групе у интеракцији с вредностима постпрандијалног лучења инсулина и BMI пре терапије и код болесника лечених метформином, и код испитаника код којих је примењен плацебо (Табела 2).

ТАБЕЛА 2. Неусклађена дескриптивна статистика за инсулинемију по завршетку лечења по терапијским групама.
TABLE 2. Nonadjusted descriptive statistics for insulinemia after completion of therapy by treatment groups.

Терапија Therapy	Статистика Statistics	Инсулинемија наште (mU/l) Fasting insulinaemia (mU/l)	Инсулинемија постпрандијално (mU/l) Postprandial insulinaemia (mU/l)
	N	43	42
Метформин Metformin	\bar{X}	26.69	50.25
	SD	12.60	40.09
	SE	1.92	6.18
	N	38	38
Плацебо Placebo	\bar{X}	24.86	44.01
	SD	15.42	26.94
	SE	2.50	4.37

N – број болесника; \bar{X} – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; SE – стандардна грешка
N – Number of patients; \bar{X} – arithmetic mean; SD – standard deviation; SE – standard error

ТАБЕЛА 3. Процењени усклађени параметри за инсулинемију наште (mU/l) после лечења по терапијским групама, прилагођени вредностима пре терапије за инсулинемију наште (26.57; BMI=34.64; GGT=23.92).

TABLE 3. Assessed and adjusted parameters for fasting insulinaemia (mU/l) after therapy by treatment groups, adjusted according to pre-treatment values for fasting insulinaemia (26.57; BMI=34.64; GGT=23.92).

Терапија Therapy	Број болесника Number of patients	\bar{X}	SE	95% CI	
				Доња граница Lower limit	Горња граница Upper limit
Метформин Metformin	38	24.39	1.53	21.34	27.44
Плацебо Placebo	36	25.67	1.60	22.47	28.87

\bar{X} – аритметичка средина; SE – стандардна грешка; CI – интервал поверења
 \bar{X} – arithmetic mean; SE – standard error; CI – confidence interval

ТАБЕЛА 4. Процењени усклађени параметри за инсулинемију постпрандијално (mU/l) после лечења по терапијским групама, прилагођени вредностима пре терапије за инсулинемију постпрандијално (50.23; BMI=34.64).

TABLE 4. Assessed and adjusted parameters for postprandial insulinaemia (mU/l) after therapy by treatment groups, adjusted according to pre-treatment values for postprandial insulinaemia (50.23; BMI=34.64).

Терапија Therapy	Број болесника Number of patients	\bar{X}	SE	95% CI	
				Доња граница Lower limit	Горња граница Upper limit
Метформин Metformin	38	47.11	4.39	38.36	55.87
Плацебо Placebo	36	44.80	4.67	35.50	54.11

\bar{X} – аритметичка средина; SE – стандардна грешка; CI – интервал поверења
 \bar{X} – arithmetic mean; SE – standard error; CI – confidence interval

Прилагођене просечне вредности лучења инсулина наште и постпрандијално за просечне вредности идентификованих „збуњујућих” варијабли дате су у табелама 3 и 4. Уочава се да су вредности инсулинемије наште после терапије ниже ($p < 0,01$) у групи са метформином у односу на групу која је примала плацебо (Табела 3). Вредности инсулинемије постпрандијално биле су више ($p < 0,01$) после терапије у групи болесника лечених метформином него у групи испитаника лечених плацебом (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

Механизам којим метформин наглашава ефекте инсулина још није довољно разјашњен. Метформин не стимулише панкреасне бета ћелије на појачано лучење инсулина, али повећава број, односно афинитет инсулинских рецептора на површини мембране ефторних ћелија, нарочито на периферним рецепторским местима, и помаже у остваривању нисходне регулације рецептора инсулина [6]. Претходни ефекти утичу на то да се повећава осетљивост везивања инсулина за рецепторска и пострецепторска места [15], што доводи до интензивнијег периферног преузимања гликозе. Концентрације инсулина у крви остају непромењене или су нешто смањене пошто долази до побољшања у метаболизму глукозе [1]. Метформин може да стимулише деловање инсулина подизањем нивоа ендогеног калцијума који активира рецептор тирозин-киназу [16]. С друге стране, сугерисано је да метформин снижава активност лимфоцита који стварају плазматски антиген ћелијске диференцијације (PC-1), који инхибише тирозин-киназу код болесника са ДМ тип 2 [17].

Резистенција на инсулин је патофизиолошки феномен којим се могу објаснити везе између хиперлипидемије, гојазности и неподношења гликозе или дијабетеса и хипертензије [18, 19]. Показано је такође да метформин смањује васкуларну резистенцију на инсулин [20]. У мултицентричној студији која је трајала три месеца поређен је ефекат гликлазида и метформина на ниво инсулина у серуму 60 болесника са ДМ тип 2 [21]. Код испитаника који су примали метформин ниво инсулина наште у серуму био је снижен, док је код испитаника који су примали гликлазид забележено статистички значајно повећање нивоа инсулина наште у серуму. У проспективној, рандомизираној студији која је укључила 100 болесника уочено је статистички значајно смањење C-пептида наште у групи болесника лечених метформином током две године [22].

У нашем истраживању је утврђено да метформин уз дијету, у односу на плацебо и дијету, ефикасније снижава лучење инсулина наште током шестонедељне терапије код гојазних болесника са ДМ тип 2, а ефекат фактора терапијске групе исказан је у интеракцији са *BMI* пре лечења, као и у интеракцији с инсулине-

мијом наште пре примене лека. На овај начин показано је да постоји веза између *BMI*, лучења инсулина наште и *GGT* пре терапије са лучењем инсулина наште после лечења. Разлика у вредностима лучења инсулина наште после терапије између група испитаника била је високо значајна, пошто су вредности за инсулинемију наште после терапије прилагођене за просечну вредност „збуњујућих” варијабли *BMI* и *GGT* и инсулинемију наште пре терапије (Табела 3). Познато је да се повишене вредности за *GGT*, осим у ДМ, могу наћи и код стеатозе јетре. Уочена је јака повезаност између резистенције на инсулин и серумске *GGT* код гојазних болесника са ДМ тип 2 [21]. *GGT* је показатељ удруженог настанка гојазности, стеатозе јетре, резистенције на инсулин и навике за конзумирањем алкохола код особа са ДМ тип 2 [24, 25], иако није општеприхваћен параметар саме резистенције на инсулин. С друге стране, доказано је удружено јављање стеатозе јетре, ДМ тип 2 и резистенције на инсулин, као и то да метформин смањује хепатичку резистенцију на инсулин, а да при том не смањује ниво хепатоћелијских липида [26, 27]. Разградња инсулина одвија се у јетри. С обзиром на то да се у нашој студији утицај *GGT* исказује у интеракцији са *BMI*, односно гојазношћу ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), која је често праћена хиперинсулинемијом, може се рећи да на лучење инсулина наште удружено могу да утичу како повећано стварање инсулина од стране бета ћелија панкреаса, тако и смањена разградња инсулина, која се, како је већ речно, одвија у јетри. Стога је изузетно тешко без познавања утицаја свих придружених варијабли одредити физиолошке вредности лучења инсулина наште у некој популацији.

Када је у питању учинак терапије на лучење инсулина постпрандијално, забележено је да постоји високо статистички значајан утицај фактора терапије у интеракцији с почетним вредностима инсулинемије постпрандијално и *BMI* пре терапије ($p < 0,01$). Вредности инсулинемије постпрандијално код болесника који су примали плацебо на крају терапије биле су значајно ниже него код испитаника лечених метформином (Табела 4). Резултати показују да је после шест недеља код болесника лечених метформином постпрандијално лучење инсулина веће него код болесника лечених плацебом. Ово потврђује раније изнете претпоставке да би дуготрајна примена метформина могла да штеди панкреас од исцрпљивања бета ћелија [21]. Наиме, уочено је да се компензаторно, због смањене осетљивости ткива према инсулину, може јавити хиперплазија бета ћелија панкреаса [24, 28], што може да води исцрпљивању ткива и даљем смањивању његове функције. Најважнији генератор резистенције на инсулин код болесника са ДМ тип 2 је гојазност, односно садржај висцералног масног ткива и ниво слободних масних киселина дугих ланаца [29, 30].

У нашем испитивању је уочена сложена повезаност између препознатих „збуњујућих” варијабли, терапије

и лучења инсулина наште. Повећана вредност инсулинемије наште је један од општеприхваћених показатеља постојања резистенције на инсулин, па се нашом студијом потврђује да метформин смањује резистенцију на инсулин, која може бити рецепторска [6, 17], односно пострецепторска [16]. Пошто је у патогенези ДМ тип 2 важно и оштећење бета ћелија [10], резултати наше студије указују на то да метформин поправља функционално оштећење у продуктивном, односно постпрандијалном лучењу инсулина.

Процењене разлике у инсулинемији наште и постпрандијално су резултат како усклађивања за утицаје „збуњујућих“ варијабли које су повезане с резистенцијом на инсулин, тако и деловања метформина, који повећава осетљивост ефекторних ћелија на инсулин. Дакле, резистенција на инсулин код гојазних болесника са ДМ тип 2 може, али и не мора, бити праћена хиперинсулинемијом, али ако је придружена и стеатоза јетре, чији је добар показатељ GGT, метформин ће повољно деловати на резистенцију на инсулин код ових болесника. Адекватнија слика о деловању метформина на лучење инсулина стиче се ако се пажљиво препознају сви придружени фактори или варијабле резистенције на инсулин у испитиваној популацији.

ЗАКЉУЧАК

Резултати нашег истраживања подржавају тезу коју каже да је метформин лек првог избора код гојазних болесника са новооткривеним ДМ тип 2 и резистенцијом на инсулин, будући да се применом метформина смањује непродуктивно лучење инсулина наште, а повећава његово постпрандијално или продуктивно лучење.

ЛИТЕРАТУРА

1. Glucophage package insert (Bristol-Myers Squibb-US), Rev 2/95, Rec 3/95.
2. Glucophage product monograph (Nordic-Canada), Rev 6/82, Rec 7/93.
3. Hermann LS, Schersten B, Melander A. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. *Diabet Med* 1994; 11:953-60.
4. Watkins PJ. Guidelines for good practice in the diagnosis and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Report of a joint working party of the British Diabetic Association, the Research Unit of the Royal College of Physicians, and the Royal College of General Practitioners. *J R Coll Physicians Lond* 1993; 27(3):259-66.
5. Schneider J, Erren T, Zöfel T, Kaffarnik H. Metformin-induced changes in serum lipids, lipoproteins, and apoproteins in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1990; 82(1-2):97-103.
6. Cigolini M, Zancanaro C, Benati D, Cavallo E, Bosello O, Smith U. Metformin enhances insulin binding to "in vitro" down regulated human fat cells. *Diabetes Metab* 1987; 13:20-2.
7. DeFronzo RA. The triumvirate: β -cell, muscle, liver: A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37:667-87.
8. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
9. The Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
10. De Fronzo RA, Bonnadonna, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A Balanced review. *Diabetes Care* 1992; 15:318-68.
11. De Fronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean non insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1294-301.
12. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dai-ley G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333:550-4.
13. Lapčević M, Ivanković D, Ilić D, Žigić D. *Dijabetes melitus u radu porodičnog lekara*. 2nd ed. Beograd: Sekcija opšte medicine Srpskog lekarskog društva; 2004.
14. Lalić MN, et al. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse, Radna grupa za dijabetes. Beograd; 2002.
15. Campbell IW, Duncan C, Patton NW, Broadhead T, Tucker GT, Woods HF. The effect of metformin on glycaemic control, intermediary metabolism and blood pressure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1987; 4(4):337-41.
16. Stith BJ, Goalstone ML, Espinoza R, Mossel C, Roberts D, Wiernsperger N. The antidiabetic drug metformin elevates receptor tyrosine kinase activity and inositol 1,4,5-trisphosphate mass in *Xenopus* oocytes. *Endocrinology* 1996; 137:2990-9.
17. Stefanović V, Antić S, Mitić-Zlatković M, Vlahović P. Reversal of increased lymphocyte PC-1 activity in patients with tip 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15:400-4.
18. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
19. Hastreiter Lj, Micić D. Lečenje metaboličkog sindroma. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134(11-12):550-8.
20. Verma S, Yao L, Dumont AS, McNeill JH. Metformin treatment corrects vascular insulin resistance in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18(10):1445-50.
21. Noury J, Nandeuil A. Comparative three-month study of the efficacies of metformin and gliclazide in the treatment of NIDDM. *Diabetes Metab* 1991; 17:209-12.
22. Teupe B, Bergis K. Prospective randomized two-year clinical study comparing additional metformin treatment with reducing diet in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 1991; 17:213-7.
23. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver – an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999; 92(2):73-9.
24. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(5):732-7.
25. Milburn JL Jr, Hirose H, Lee YH, et al. Pancreatic beta-cells in obesity. Evidence for induction of functional, morphologic and metabolic abnormalities by increased long chain fatty acids. *J Biol Chem* 1995; 270:1295-9.
26. Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes – pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(6):335-48.
27. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(8):2169-76.
28. Hirose H, Lee YH, Inman LR, Nagasawa Y, Johnson JH, Unger RH. Defective fatty acid-mediated beta-cells compensation in Zucker diabetic fatty rats. Pathogenic implications for obesity-dependent diabetes. *J Biol Chem* 1996; 271:5633-7.
29. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983; 72:1737-47.
30. Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna C, Ferrannini E, DeFronzo RA. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:96-107.

THE EFFECT OF METFORMIN ON FASTING AND POSTPRANDIAL INSULIN SECRETION IN OBESE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Mira VUKOVIĆ¹, Mirjana LAPČEVIĆ², Nevena KALEZIĆ³, Branislav S. GVOZDENOVIĆ⁴

¹Health Care Centre, Valjevo; ²Community Health Care Centre "Voždovac", Belgrade;

³Institute for Anaesthesiology and Resuscitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; ⁴AbCRO, Inc. Serbia, Belgrade

Introduction The main causes of reduced glucose levels during metformin therapy appear to be an increase in insulin action in peripheral tissues and reduced hepatic glucose output due to inhibition gluconeogenesis.

Objective The purpose of the study was to establish the effect of metformin on fasting and postprandial insulin secretion.

Method The study carried out was double blind, controlled, comparative, randomized, multicentric, including two groups of out-patient department (OPD) patients. 43 patients were administered metformin (Tefor ICN Canada), and 46 patients were given placebo. Patients enrolled in the study were newly diagnosed with diabetes mellitus (DM) type 2, glycaemia < 12 mmol/l, and had the Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m². Before treatment, blood biochemistry was done: fasting and postprandial glycaemia, glycosylated haemoglobin (HbA1c) value, fasting and postprandial insulinaemia, blood lipids (total cholesterol, total triglycerides, HDL cholesterol, and LDL cholesterol), and gamma glutaryl transferase (GGT) level. BMI was also established. After 42 days of treatment, fasting and postprandial insulinaemia were tested again. Analysis of the effects of therapy, and identification of co-variants for fasting and postprandial insulinaemia, were done by ANOVA two way and ANCOVA method.

Results It was shown that metformin accompanied by diet, as compared to placebo accompanied by diet, lowered the fasting insulinaemia value during six weeks of therapy in obese patients

with DM type 2 (24.392 mU/l vs. 25.667 mU/l), interacting both with BMI pre-therapy, and interacting with fasting insulinaemia pre-therapy ($p < 0.001$). A significant effect of the interaction of covariants BMI and GGT was defined. As for the effect of therapy on postprandial insulinaemia, it was found that there was a high statistical significance of the effect of BMI interacting with initial values for postprandial insulinaemia before therapy, and interacting with therapy ($p < 0.01$). Adjusted mean values for postprandial insulinaemia after therapy in the placebo group were lower as compared to the metformin group (44.807 mU/l vs. 47.114 mU/l).

Conclusion It can be concluded that, as compared to placebo, metformin is more efficient in reducing insulin resistance in obese patients with DM type 2. In addition, as compared to placebo, metformin maintains more efficient productive insulin secretion, indicating that metformin protects the pancreas from beta cell depletion.

Key words: insulin secretion; metformin; diabetes mellitus

Mira VUKOVIĆ
Nušićeva 15/II B, 14000 Valjevo
Tel.: 014 246 869
E-mail: vmira@ptt.yu