

Mr sc. dr Zoran Čeperković¹
dr Aleksandar Pejčić²

¹Interno odeljenje Vrnjačka Banja

²Dom zdravlja Trstenik

Metabolički efekat metformina u gojaznih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2

Ključne reči

metformin
dijabetes
gojaznost
lipidi

Sažetak

Dijabetes melitus je jedna od najučestalijih bolesti današnjice, čije posledice predstavljaju značajan zdravstveni i socijalni problem. Istraživanje je imalo za cilj ispitati efikasnost oralnog antihiperглиkemijskog agensa (metformina) iz grupe bigvanidina na regulaciju glikemije, regulaciju vrednosti ukupnog holesterola, LDL i HDL holesterola, triglicerida, kao i njegovu efikasnost na smanjenje stepena gojaznosti pacijenata (*body mass index*) obolelih od dijabetesa tip 2. Ispitivana je grupa od 24 žene, dijabetičarke. Pored nemedikamentne terapije, uključena je i medikamenta (metformin). Vrednosti glikemije, triglicerida, ukupnog holesterola, njegovih frakcija kao i stepena gojaznosti su proveravane nakon 6 nedelja. Nađeno je značajno smanjenje vrednosti glikemije, ukupnog holesterola, LDL holesterola, triglicerida i stepena gojaznosti ($p < 0,01$), kao i visokoznačajno povećanje HDL holesterola ($p < 0,01$). Uz nemedikamentnu terapiju, primena metformina kod gojaznih pacijentkinja sa dijabetesom deluje efikasno na nivo lipida u krvi i na redukciju telesne mase i hiperглиkemije.

Uvod

Dijabetes melitus je jedna od najučestalijih bolesti današnjice, čije posledice predstavljaju značajan zdravstveni i socijalni problem. Nastaje sadejstvom i kompleksnim interakcijama različitih faktora, pre svega genetskih, faktora spoljne sredine i samog načina života¹. Hiperглиkemija različitog intenziteta je jedna od glavnih karakteristika dijabetesa. Posledica je ili smanjene potrošnje glukoze i/ili njene povećane produkcije. Pored poremećaja u metabolizmu glukoze, u dijabetesu je poremećen i metabolizam masti i proteina². U dijabetesu tip 2 od funkcionalnih i biohemijskih poremećaja dominiraju rezistencija na metabolička dejstva insulina, kao i poremećaj u lučenju insulina. Kod gojaznih osoba se često sreće hiperinsulinemija i istovremeno hiperглиkemija kao posledica rezistencije na insulin - receptorske ili postreceptorske. Poremećaj na postreceptorskom nivou ima veći etiopatogenetski značaj. Između gojaznosti, smanjene tolerancije glukoze, dijabetes melitusa, hiperinsulinemije, prisutna je povezanost zasnovana na poremećaju metabolizma ugljenih hidrata i masti.³

Poremećaj metabolizma holesterola i triglicerida je zastupljeniji kod dijabetičara nego kod zdravih osoba. Osim genetski uslovljene hiperlipoproteinemije, holesterol i trigliceridi su često povećani kod dijabetičara, jer je poremećana glikoregulacija i povećan katabolizam slobodnih masnih kiselina u jetri. Nedovoljan efekat insulina uzrokuje poremećaj metabolizma masnog tkiva i povećanje holesterolemije i trigliceridemije, što je čest slučaj kod nedovoljno lečenih bolesnika s dijabetesom.⁴

Dijabetes tip 2 je najčešći oblik i čini oko 70-75% svih bolesnika. Javlja se u starijih od 40 godina, a polovina bolesnika je gojazna. Epidemiološke studije su pokazale da se godinama pre jasnog ispoljavanja bolesti mogu utvrditi poremećaji u toleranciji glukoze. U trenutku postavljanja dijagnoze dijabetesa, oko 50% bolesnika ima jednu ili više dijabetesnih komplikacija. U našoj zemlji, dijabetes tip 2 pokazuje postepen porast incidencije. Procene su da bi broj obolelih mogao da bude između 200.000 i 250.000 s prevalencijom od oko 2,5%.⁵ Procenjuje se da trenutno u svetu boluje od dijabetesa 171 milion ljudi, dok oko 314

miliona ima predijabetes, koji se u periodu od 10 godina kod većeg procenta razvije u dijabetes. Svake godine od dijabetesa i komplikacija umire više od 3 miliona ljudi. Posebno je zabrinjavajuća visoka prevalencija dijabetesa tip 2 kod gojazne dece. Gojaznost je povezana s dijabetesom i u pojedinim porodicama i do 60% članova je ili gojazno ili su dijabetičari, ili i jedno i drugo.

Cilj rada

Cilj istraživanja je ispitivanje efikasnosti oralnog antihiperglikemijskog agensa (metformina) iz grupe bigvanidina na regulaciju glikemije, regulaciju vrednosti ukupnog holesterola, LDL i HDL holesterola, triglicerida, i efikasnost na smanjenje stepena gojaznosti pacijenata (određivan indeksom telesne mase) obolelih od dijabetesa tip 2.

Pacijenti i metod

Istraživanjem su obuhvaćene 24 žene, obolele od dijabetesa, koje su prevedene na lečenje oralnim antihiperglikemijskim agensom (metforminom) iz grupe bigvanidina, a koje su do tada glikoregulaciju obavljale isključivo dijetetskim režimom ishrane i fizičkom aktivnošću i kod kojih metabolizam glukoze na taj način nije mogao biti regulisan. Sve pacijentkinje su bile gojazne. U ispitivanju nisu uključeni pacijenti sa insuficijencijom bubrega (kreatinin u serumu > 14 mg/l), insuficijencijom jetre, kao ni pacijenti s teškom kardiovaskularnom ili respiratornom insuficijencijom.

U posebne tabele pripremljene za ovo ispitivanje, upisivane su vrednosti biohemijskih analiza (glikemije, ukupnog holesterola, LDL holesterola, HDL holesterola, triglicerida), kao i stepen gojaznosti ispitanika (*body mass index* - BMI), pre uzimanja leka metformina i nakon 6 nedelja uzimanja leka. Vrednosti glikemije su uzimane i u prve dve nedelje ispitivanja radi prilagodavanja doze leka. Vrednosti glikemije u ispitivanoj grupi pacijenata (pre uzimanja leka) kretale su se do 9,8 mmol/l. Dužina trajanja bolesti je bila maksimalno do 10 godina, a starost pacijenata preko 40 godina. Vrednosti ukupnog holesterola, HDL holesterola i triglicerida su određivane nakon 12 sati gladovanja. Koncentracija LDL holesterola u serumu određivana je indirektno pomoću *Friedewaldove formule*.

$LDL \text{ holesterol} = \text{ukupni holesterol} - HDL \text{ holesterol} - (\text{trigliceridi}/2,2)$

Koncentracija glikemije je takođe uzimana natašte, najmanje 8 sati od poslednjeg obroka na glikoznom analizatoru koji koristi enzimski metod glikozooksidaze.

BMI je izračunavan po sledećoj formuli:

$BMI = \text{telesna masa (kg)} / \text{telesna visina (m}^2\text{)}$

Vrednosti parametara $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ uzete su za patološke vrednosti, jer vrednost BMI iznad te granice ukazuje na prisustvo predgojaznosti, tj. umerene gojaznosti ($25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$), gojaznosti IIa stepena ($30,0\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$), gojaznosti IIb stepena ($35,0\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$) i teške gojaznosti $>40,0 \text{ kg/m}^2$.

Za merenja telesne mase i telesne visine korišćena je medicinska decimalna vaga (merenja su vršena u ranim prepo-dnevnim časovima).

Početna dnevna doza metformina je iznosila 500 mg (uz obrok). Optimalna dnevna doza postizana je povećavanjem dnevne doze tokom dve nedelje, do zadovoljavajućeg metaboličkog efekta. Maksimalna doza iznosila je 1.000 mg. Deljenjem dnevne doze postizana je bolja podnošljivost leka i smanjivana su neželjena dejstva gastrointestinalnog trakta. U slučaju metformina moguće je davati dnevnu dozu i do 3 g, ali je uvek cilj primeniti najmanje efikasnu dozu. Ispitanici su se tokom svih 6 nedelja ispitivanja, sem medikamentne terapije, pridržavali i dijetetskog režima ishrane kao i fizičke aktivnosti.

Rezultati i prikupljeni podaci su statistički obrađeni uz modele analitičke i deskriptivne statistike.

Rezultati

Tabela 1. *Deskriptivni parametri (laboratorijski i klinički) pre početka terapije metforminom i nakon šest nedelja uzimanja leka*

Parametri	N	Minimum	Maximum	Srednja vr.	Std. devij.
Glikemija pre	24	6,90	9,90	8,5375	0,9513
Glikemija posle	24	5,30	7,60	6,3333	0,6683
Holesterol pre	24	5,50	8,10	6,6833	0,7794
Holesterol posle	24	5,40	7,10	6,0333	0,4949
LDL pre	24	3,38	5,80	4,6137	0,7308
LDL posle	24	2,40	5,10	3,9254	0,5981
HDL pre	24	,80	1,40	1,0625	0,1021
HDL posle	24	1,00	1,40	1,1542	0,5429
Trigliceridi pre	24	1,40	3,50	2,1917	0,5429
Trigliceridi posle	24	1,40	2,70	1,9000	0,3439
BMI pre	24	31,30	39,40	34,5042	2,7173
BMI posle	24	28,80	36,80	31,9792	2,4732

Tabela 2. *Empirijske vrednosti t-testa za vezane uzorke (parovi) pre i nakon uzimanja leka*

	t	p
Glikemija pre glikemija posle	18,974	p<0,01
Holesterol pre holesterol posle	6,548	p<0,01
LDL pre - LDL posle	5,267	p<0,01
HDL pre - HDL posle	-6,261	p<0,01
Trigliceridi pre trigliceridi posle	6,208	p<0,01
BMI pre - BMI posle	15,587	p<0,01

Visokoznačajno je smanjenje vrednosti glikemije, ukupnog holesterola, LDL holesterola, triglicerida, BMI i visoko-

značajno povećanje HDL holesterola nakon šest nedelja uzimanja oralnog antihiperlipidemijskog agensa metformina.

Diskusija

Gojaznost je često prisutna u pacijenata obolelih od dijabetesa tip 2 i utvrđivanje njenog prisustva je važno pre uvođenja terapije oralnog antihiperlipidemijskog agensa. U gojaznih pacijenata je pokazano da se najbolji rezultati postižu uvođenjem terapije stimulatorima insulinske senzitivnosti (bigvanidini) uz nastavak nemedikamentne terapije (ishrana i fizička aktivnost).⁴ Poznato je da su dva metabolička poremećaja - hiperinsulinemija i insulinska rezistencija zajednička obeležja svih gojaznih dijabetičara. Pored smanjenog broja receptora za insulin, dokazani su i postreceptorski poremećaji kod gojaznih koji doprinose insulinskoj rezistenciji.

Mehanizam dejstva metformina obuhvata povećano korišćenje glukoze u tkivima (potpomaganjem vezivanja insulina za ćelijske receptore i stimulacijom oksidacije glukoze na postreceptorskom nivou ćelije), smanjenjem glukoneogeneze u jetri, smanjenjem resorpcije glukoze iz gastrointestinalnog trakta. Metformin se primenjuje kod pacijenata sa refraktornom gojaznošću kod kojih se hiperglikemija održava zbog sindroma insulinske rezistencije. Kod takvih pacijenata metformin ima preimućstvo nad insulinom i preparatima sulfonilureje - stimulatorima insulinske sekrecije.^{5,6,7}

Insulinska rezistencija se definiše kao nemogućnost insulina da ostvari uobičajeni biološki efekat u koncentracijama koje su efikasne u zdravih osoba i počinje da se razvija čim telesna masa pređe za 20% idealnu telesnu masu.⁸ Karakterističan nalaz u osoba sa insulinskom rezistencijom uključuje i nalaz sniženog nivoa HDL holesterola, povišenog nivoa triglicerida, a ponekad i LDL-a. Brojni radovi i istraživanja proteklih godina ukazuju da dugotrajno postojanje povišenog nivoa insulina u osoba sa insulinskom rezistencijom nije bez posledica i ima značajnu ulogu u poremećaju metabolizma lipoproteina.⁹ Stanje insulinske rezistencije i hiperinsulinemije je povezano s pojavom izmenjenih LDL čestica u smislu smanjenja gustine i većeg sadržaja triglicerida. Mnoge studije su ukazale na postojanje inverzne korelacije između nivoa insulina i nivoa HDL.¹⁰ U većini do sada opisanih patoloških stanja hiperinsulinemija je nagoveštavala insulinsku rezistenciju, pri čemu se hiperinsulinemija tumači kao adaptivni odgovor na sniženu senzitivnost za insulin.¹¹

Najnoviji podaci, posebno rezultati ispitivanja uticaja različitih oblika terapije na rizik za razvoj dijabetesnih komplikacija u okviru Prospektivne studije dijabetesa Velike Britanije, na velikom broju pacijenata su pokazali da samo metformin, kao agens koji isključivo smanjuje insulinsku rezistenciju, može smanjiti rizik od infarkta miokarda u tipu 2 dijabetesa, za razliku od drugih oralnih agensa koji ne deluju na nivou poboljšanja insulinske senzitivnosti i nisu ostvarili ovaj efekat.¹²

Rezultati proistekli iz ovog istraživanja pokazuju da je

uvođenjem medikamentne terapije (u periodu od šest nedelja) uz već prisutnu nemedikamentnu, dovelo do povoljnog dejstva na metabolizam lipida. Naime, došlo je do značajnog smanjenja prosečne vrednosti totalnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida, a ujedno do značajnog povećanja HDL holesterola. Imajući u vidu da je rizik od infarkta miokarda tri puta povećan kod dijabetesa, povoljan efekat medikamenta (metformina) na nivo lipida u krvi zasigurno bi smanjio rizik od nastanka akutnog infarkta miokarda, budući da karakterističan lipidski i lipoproteinski profil u dijabetesu podrazumeva postojanje hipertrigliceridemije, porast LDL čestica i sniženje protektivnog HDL-holesterola. U uslovima hiperinsulinemije kod gojaznih dijabetičara prisutan je povećan prelazak esterifikovanog holesterola iz HDL u VLDL i IDL, što vodi povećanim količinama slobodnog holesterola a smanjenju HDL holesterola, što će reći da hiperinsulinemija indukuje aterogene frakcije lipida.¹³

Prosečna vrednost glikemije tokom nemedikamentne terapije iznosila je 8,54 mmol/l, a po uvođenju i medikamentne terapije nakon šest nedelja iznosila je 6,3 mmol/l, čime je potvrđeno antihiperlipidemijsko dejstvo metformina. Snižavanjem hiperglikemije i hiperinsulinemije, metformin doprinosi dužem očuvanju mikrocirkulacije vitalnih organa. Ni kod jednog ispitivanog pacijenta nije zabeležena ista ili viša glikemija natašte od početne (kao ni hipoglikemija), a i vrednosti lipida u krvi su bile niže od početnih kod svih ispitanika. Svi pacijenti koji su započeli ispitivanje završili su ga u predviđenom roku bez registrovanih neželjenih dejstava.

U ovom ispitivanju prosečna vrednost stepena gojaznosti (BMI) ispitivanih pacijenata pre uvođenja metformina iznosila je 31,3 kg/m² (IIa stepen gojaznosti), a nakon šest nedelja 28,8 kg/m² (umerena gojaznost). Ispitivanja koja su rađena u svetu takođe su pokazala smanjenje stepena gojaznosti nakon uzimanja metformina.^{14,15} Gubitak na telesnoj masi od 5-10% kod pacijenata obolelih od dijabetesa dovodi do poboljšanja glikoregulacije, a gubitak svakog kilograma kod bolesnika obolelog od dijabetesa tip 2 produžava mu život za 3-4 meseca. Rizik od dijabetesa je uvećan 4 puta kod ljudi od 25-45. godine, a kod starijih od 45 godina je udvostručen prekomernom težinom.

Neke studije govore o tri puta povećanom riziku od dijabetesa kod odraslih osoba sa prekomernom telesnom masom i starošću između 20 i 75 godina.

Zaključak

Medikamentna terapija antihiperlipidemijskim agensom metforminom kod gojaznih pacijenata (dijabetičara), kod kojih se metabolizam glukoze nije mogao regulisati isključivo dijetom i fizičkom aktivnošću, pokazala se efikasnom u:

- smanjenju nivoa triglicerida, ukupnog holesterola, LDL holesterola;
- povećanju nivoa HDL holesterola;
- smanjenju stepena gojaznosti dijabetičara;
- redukciji hiperglikemije bez rizika od hipoglikemije.

The metabolic effect of metformin in obese patients with type 2 diabetes mellitus

Key words:

Metformin
Diabetes
Obesity
Lipids

Abstract

Today, diabetes mellitus is one of the most frequent illnesses and its consequences represent an important health and social problem. The aim of the work was to study the efficiency of oral antidiabetic medicine - metformin, a member of the biguanide class on the blood glucose regulation, the regulation of total cholesterol level, LDL and HDL cholesterol, triglycerides, and the reduction of obesity degree (determined by body mass index) in patients with type 2 diabetes mellitus. A group of twenty four, obese women with type 2 diabetes mellitus was examined. They were treated with both non medical therapy and metformin therapy. The blood levels of glucose, triglycerides, total cholesterol, fractions of cholesterol and the obesity degree were determined after six weeks. The important reductions of blood glucose, total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and obesity level are found. The level of HDL-cholesterol was significantly increased. The combination of non-medical therapy and metformin therapy effectively affects lipid levels and reduces body weight and hyperglycemia in obese female patients with type 2 diabetes mellitus.

Literatura:

1. Devečarski M. *Diabetes mellitus*. U: Interna medicina II. Pijanović P, Ed. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd, Beograd, 1996; 1282-90.
2. Lalić N, et al. *Diabetes mellitus*. Beograd: Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse, Radna grupa za dijabetes. 2002.
3. Lapčević M, Ilić D, Ivanković D, Žigić D. *Diabetes mellitus u radu porodičnog lekara*. Srpsko lekarsko društvo Sekcija opšte medicine, Beograd, 1999.
4. *Standards for medical care for patients with diabetes mellitus*. Position Statement, American Diabetes Association, Clinical Practice Recommendations, Diabetes care 2002; 25 (Suppl1):S33-S49.
5. DeFronzo RA, Goodman AM, for the Multicenter Metformin Study Group. *Efficacy of metformin in NIDDM patients poorly controlled on diet alone or diet plus sulfonylurea*. N Engl J med 1995; 333: 541-9
6. Stumvoll M, Nurjhan N, Periello G, et al. *Metabolic effects of metformin in non-insulin dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1995; 333: 550-4
7. Varagić V, Milošević P. *Farmakologija*. Elit medicina, Beograd, 2004.
8. Campbell P, Gerish J. *Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucosae tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity*. J Clin End Metab 1990; 70: 1114-8.
9. Stout RW. *Insulin and Atheroma*. 20 Year Perspective. Diabetes Care 1990;13:631-654.
10. Zavaroni I, Dall Aglio E, Alpi O et al. *Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride*. Atherosclerosis 1985; 55: 259-266.
11. Hollenbeck C, Reaven GM. *Variations in insulin-stimulated glucosae uptake in healthy individuals with normal glucosae tolerance*. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:1169-73.
12. Lalić N. *Insulinska rezistencija dislipoproteinemije i koronarna bolest*. Lipidologija u svakoj ambulanti, 2004; 1:38-41.
13. Orchard T. *Dyslipoproteinemiae and diabetes*. In: Lipid disorders. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 1990; 2: 361-80.
14. Clarke BF, Duncan LJP. *Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight and blod glucose response of uncontrolled obese patients*. Lancet, 1968.
15. Fontbonne A. *Biguanides and the prevention of the risk obesity*. Study design 1991.