

ЕФЕКТИ ПРОМЕНЕ ЖИВОТНОГ СТИЛА И ТЕРАПИЈЕ МЕТФОРМИНОМ КОД БОЛЕСНИКА СА НОВООТКРИВЕНИМ ТИПОМ 2 ДИЈАБЕТЕСА

Новаковић Т.¹, Костић Б.², Сојевић З.¹, Милинић С.¹, Крстић Н.¹, Пајовић С.¹,
Совтић С.¹, Марчетић З.¹, Јовановић А.¹

¹Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Дом Здравља Грачаница

THE EFFECT OF CHANGE OF LIFESTYLE AND THERAPY OF METFORMIN IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Новаковић Т.¹, Костић Б.², Сојевић З.¹, Милинић С.¹, Крстић Н.¹, Пајовић С.¹,
Совтић С.¹, Марчетић З.¹, Јовановић А.¹

¹Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Health Station Gračanica

SUMMARY

Metformin is an anti-hyperglycemic agent used for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Biguanides lower blood glucose levels primarily by decreasing the amount of glucose produced by the liver. Metformin also helps to lower blood glucose levels by making muscle tissue more sensitive to insulin so glucose can be absorbed. The purpose of the study was to establish the effect of metformin on insulin secretion in obese patients with newly diagnosed diabetes mellitus type 2. We included 40 patients with Type-2 Diabetes Mellitus, who were treated on Department for Internal Disease in Hospital King Milutin Laplje Selo. Patients included in the study were newly diagnosed with diabetes mellitus type 2, glycemia < 12 mmol/L, and had the Body Mass Index >30 kg/m². They were treated with metformin, 1000 mg/day. Insulin sensitivity was determined by HOMA IR, insulin secretion by HOMA, lipid status by spectrophotometry. After six months of treatment blood biochemistry tested again. BMI was also established. Metformin significantly lowered BMI (BMI before therapy 31.02 kg/m², after treatment 28.7 kg/m²) (both p<0,001 vs baseline) waist circumference mean value 98±0.55 cm-93,12 cm. (p<0,001) During the therapy the glycaemia decreased from 11.7 mmol - 6,78 mmol/l, insulinemia mean value 20.141 mIU/l -13.691, HOMA IR elevated in all patients. Among the cholesterol fractions, most significant results were obtained in LDL cholesterol. Mean LDL cholesterol levels 4.51±2.02 mmol/L. Mean cholesterol level 6.98±2.31 mmol/L. HDL levels -1.32 mmol/L. Serum triglycerides was (mean) 2.63±1.32mmol/L. After six months therapy Metformin produces beneficial changes in lipid states. Metformin may be the first therapeutic option in the diabetes mellitus type 2 with overweight or obesity. Metformin produces beneficial changes in glycemia control, and moderated in weight, lipids and insulinemia.

Keywords: metformin; diabetes mellitus; obesity; insulinemia

САЖЕТАК

У последњих пет година је прихваћено да се терапија новодијагностикованог пацијента са дијабетесом тип 2 започиње не само променом животног стила, него и од почетка применом метформина. Метформин је антидијабетик из групе бигванида. Механизам дејства овог лека је сложен. Главни разлози за снижење гликемије за време лечења овим леком је повећање осетљивости периферних ткива на дејство инсулина и смањење хепатичког лучења гликозе због инхибиције гликонеогенезе. Циљ рада је да се процени ефикасност промене животног стила и терапије на лучење инсулина, код пацијената са новооткривеним ДМ тип 2. У истраживање је укључено 40 гојазних испитаника са новооткривеним дијабетесом мелитусом тип 2, амбулантно лечених на Интерној клиници болнице Краљ Милутин у Лапљем селу, с вредностима гликемије од 7,0 mmol/l до 12,0 mmol/l, и БМИ већим од 28 kg/m². Метформин је примењиван у таблетама од 500 мг, с тим што смо дозу препарата кориговали на основу контрола гликемија. Пре укључивања лека урађене су биохемијске анализе: гликемија напште ниво инсулина напште, липидни статус, одређен индекс телесне масе (БМИ) и обим струка. Индекс ХОМА (Homeostasis Model Assesment) је израчунат по формули: $\text{НОМА-IR} = \text{insulinemija (mU/l)} \times \text{glikemija (mmol/l)/22,5}$. Терапија метформином (просечно 1000 mg) уз дијету у трајању од шест месеци довела је до значајног губитка у телесној тежини (p<0,001) и значајног смањења индекса телесне масе (БМИ на почетку лечења 31,02 kg/m² а након терапије 28,7 kg/m²). На почетку испитивања средње вредности обима струка су биле 95,70 cm а након шест месеци 91,12 cm. Дошло је до смањења вредности гликемија напште (11,7 mmol/l - 8,78 mmol/l) и нивоа инсулина напште (20,141 mU/l-14,691 mU/l), добијена је статистичка значајност (p<0,001). Током терапије није било значајнијих нежељених ефеката и ниједан испитаник због њих није искључен. Резултати нашег истраживања подржавају тезу да је промена животног стила уз метформин, лек првог

избора код гојазних болесника са новооткривеним дијабетесом мелитусом тип 2. Ова комбинација повољно утиче на гликорегулацију, смањење обима струка, ниво липида и ниво инсулина у серуму.

Кључне речи: метформин; дијабетес мелитус; гојазност; инсулин

УВОД

Дијабетес мелитус је најчешћи облик дијабетеса који показује стални пораст инциденције. Карактерише се смањеним стварањем и лучењем инсулина, као и неосетљивошћу циљних ткива (мишићи и јетра) на инсулин. Инсулинска резистенција има централну улогу у настанку дијабетеса тира 2, и често се јавља много пре поремећаја метаболизма глукозе. Резултат ових поремећаја је повишен ниво глукозе у крви, јер без стимулације рецептора инсулином, глукоза не може да уђе у ткиво и искористи се као извор енергије. Фактори који повећавају ризик настанка шећерне болести типа 2 су многобројни и удружени, генетска предиспозиција, године, пол, начин живота, гојазност (нарочито нагомилавање масног ткива у пределу абдомена), навике у исхрани, пушење, недостатак физичке активности (1). Иако нису разјашњени сви ставови о узроцима настанка дијабетеса тип 2, у основи је прихваћен став који је дао Де Фронзо да постоји удружено деловање више различитих поремећаја, али пре свега смањене осетљивости периферних ткива на деловање инсулина (мишићно и масно ткиво али и јетра) инсулинска резистенција, али и растојање дефекте и орадајуће секретије бета ћелија панкреаса (2). Према подацима National Diabetes Data Group, премда се могу издвојити две подгрупе типа 2 дијабетеса, овај тип болести се најчешће јавља удружен са гојазношћу, што ипак не значи да сви гојазни људи оболевају од дијабетеса (3).

У гојазности се масно ткиво налази у разним деловима тела и различитим ткивима, зависно од његовог распореда у телу различито утиче на инсулинску резистенцију. Показало се да андроици тип гојазности много чешће прате метаболички и кардиоваскуларни поремећаји у склопу метаболичког синдрома или синдрома инсулинске резистенције. Ово се објашњава појавом различитих ензима који учествују у липолизи, синтези триглицерида, лучењу адипокина у различитим деловима масног ткива. Масна инфилтрација доводи до дисфункције и коначно апортозе (програмиране смрти) Б-ћелије (5). Осим липотоксичности одлагање триглицерида у мишићним и јетреним ћелијама изазива у њима и инсулинску резистенцију (5, 6) На настанак инсулинске резистенције утичу повишене концентрације ASP (протеин настао из С3 комплемената), TNF-alfa (tumor necrosis factor), IL-6 интерлеукин-6, резистин, смањено лучење адиронектина и лептина, односно резистенција на лептин. Лептин и адиронектин побољшавају осетљивост на дејство инсулина (7). Повећана количина масног ткива изазива појачано лучење проинфламаторних, и смањено лучење заштитних адипокина. У основи је супростављени однос TNF-alfa и адипонектина (8). Термин метаболичка инсулинска резистенција упућује на неспособност инсулина да произведе свој уобичајени биолошки учинак у концентрацији која је потребна у тзв. здравих појединаца (4).

Смањење броја рецептора "down-regulation" због вишка инсулина у циркулацији срећемо код пост-рецепторских дефеката (гојазност, Кушингов синдром, акромегалија, трудноћа) или дуготрајне хипергликемије (шећерна болест, након ОГТТ-а) (4).

Када у гојазних а генетски предиспонираних особа панкреас не може више да лучи довољно инсулина за одржавање нормогликемије, настаје шећерна болест тип 2 (5).

Основни циљ правовремене терапије дијабетеса оралним антидијабетикима је регулација нивоа глукозе у крви, максималним искористићем присутног инсулина и повећањем осетљивости циљних ткива на инсулин. Због јединственог механизма деловања у поређењу са малим бројем нежељених ефеката, метформин је једини из групе бигванида који је издржао временски тест и постао основна терапија у третману дијабетеса тип 2 (9). 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 ефекторних ћелија, нарочито на периферним рецепторским местима, помаже у остваривању нисходне регулације рецептора инсулина (10). У јетри, смањује процес глуконеогенезе чиме се додатно смањује ниво глукозе. Најважнији негликемијски ефекат је или неутрицање на телесну тежину или благо смањење телесне тежине, супротно многим другим лековима који се користе за смањивање хипергликемије. Метформин не изазива хипогликемију код здравих особа (11). Током дуготрајне примене смањује концентрацију липопротеина у плазми (триглицерида и у мањем стерену холестерола) код болесника са хиперлипидопропротеинемјама, нарочито тип IV и II-6 (12).

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је да се процени ефикасност терапије метформином и промене животног стила, код пацијента са новооткривеним ДМ тип 2, процена повољних ефеката лека на друге метаболичке поремећаје у испитаника.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У истраживање је укључено 40 испитаника са новооткривеним дијабетесом мелитусом тип 2. Сви испитаници су амбулантно лечени на Клиници за интерне болести болнице Краљ Милутин Лапље Село, у периоду од фебруара до августа 2009 године. Критеријуми за укључивање у студију били су: новооткривена болест, вредности гликемије напште веће од 7,0 mmol/L, симптоми хипергликемије или случајно одређене гликемија већа од 11,1 mmol/L, или гликемија у ОГТТ-у већа од 11,1 mmol/L. Метформин је примењиван у таблетама од 1000 мг, с тим што смо дозу прерарата кориговали на ос-

нову контроле нивоа гликемије. Свим испитаницима је препоручена дијета и калоријски унос од 1800 калорија.

Сви испитаници били су подвргнути физичком прегледу, уз контролу биохемијских параметара, који су обухватили одређивање вредности гликемије напште, триглицерида, укупног холестерола, концентрације липопротеина мале густине, ЛДЛ-холестерол (low density lipoprotein cholesterol, LDL-c), липопротеина велике густине, ХДЛ-холестерол (high density lipoprotein, HDL). У току израде студије управљали смо се према најновијим прерорукама Националног едукационог програма за холестерол (National Cholesterol Education program Program adult Treatment Panel III; NCEP ATP III) (13).

Златни стандард за дијагнозу дијабетеса је повишена вредност гликемије напште у плазми $>7,0$ mmol/L у најмање два наврата (14). Увид у дугорочну гликорегулацију добили смо одређивањем HbA1c. За одређивање овог параметра у плазми коришћена је јоноизмљивачка хроматографија. Референтне вредности за HbA1c биле су од 5-7% (14). Процена степена ухрањености и типа гојазности одређивана је на основу индекса телесне масе -ВМИ (однос телесне масе у килограмима и квадрата телесне висине у метрима) и обима струка у сантиметрима (15). Ниво инсулина одређиван је из серума напште. Референтне вредности инсулинемије 5 од 20 mU/L (16). Концентрације горе наведених параметара одређиване су стандардним лабораторијским методама на апарату СІВА-Corning 550 express 44074.

За параметријска обележја посматрања израчунате су аритметичка средина и стандардна девијација аритметичке средине. Значајност разлика између група одређивана је Студентовим т-тестом и χ^2 тестом, а унутар група тестом диференције за мале зависне узорке. Значајност је прихваћена на нивоу $p < 0,05$ и већем.

РЕЗУЛТАТИ РАДА

Од 40 болесника укључених у студију, 23 су биле жене или (57,5%) и 17 мушкараца (42,5%). Просечна старост испитаника је била 54,78 година. У испитиваној групи доминирале су жене. Сви испитаници су били гојазни, просечне вредности ВМИ биле су 31,02 кг/м² а обим струка 95,70 цм. Средње вредности систолног притиска су биле 143,88 \pm 19,75 mmHg, а 19 или 52% испитаника је имало повишен дијастолни крвни притисак. Просечне вредности гликемија биле су 8,25 mmol, праћене су повишеним нивоом инсулина и IR-НОМА 6,48, док је параметар дугорочне гликорегулације (HbA1c) указивао је на нерегулисан ниво гликемија (7,7%) (табела 1). Генерално гледано, сви параметри липидног статуса, осим ХДЛ-холестерола који је био у нормалном опсегу, су били значајно повишени на почетку лечења (табела 1).

Терапија метформином (просечно 1000 мг) уз дијету у трајању од шест месеци довела је до значајног губитка у телесној тежини ($p < 0,001$) и значајног смањења индекса телесне масе (ВМИ на почетку лечења 31,02 kg/m² а након терапије 28,7 kg/m²). На почетку испитивања средње вредности обима струка су биле 95,70 цм а након шест месеци 91,12 цм. Просечна вредности испитиваних параметара након шест месеци приказане су на табели број 2.

Табела 1. Приказ испитиваних параметара испитаника са новооткривеним дијабетесом пре почетка лечења.

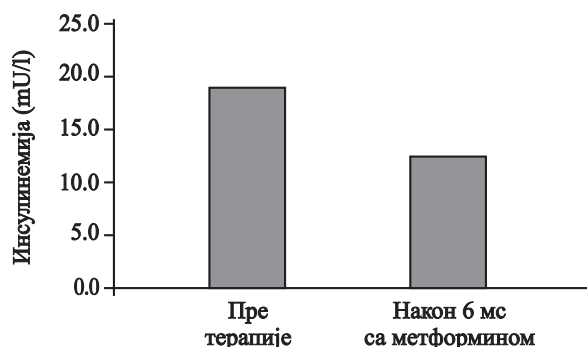
Варијабла	Студијска група X \pm SD
Старост (године)	54,78 \pm 32
Индекс телесне масе (kg/m ²)	31,02 \pm 4,96
Обим струка (cm)	95,70 \pm 12,7
Систолни крвни притисак (mmHg) (%)	48
Дијастолни крвни притисак (mmHg) (%)	52
Укупни холестерол (mmol/l)	6,98 \pm 2,31
ХДЛ-холестерол (mmol/l)	1,32 \pm 0,97
ЛДЛ-холестерол (mmol/l)	4,5 \pm 2,02*
Триглицериди (mmol/l)	2,63 \pm 1,32
Гликемија (mmol/l)	8,25
HbA1c (%)	7,7 \pm 1,7
Ниво инсулина	20,141 mU/l
IR-НОМА	6,48

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Табела 2. Приказ испитиваних параметара испитаника са новооткривеним дијабетесом шест месеци након увођења терапије метформином.

Варијабла	Студијска група X \pm SD
Индекс телесне масе (kg/m ²)	28,70 \pm 3,70
Обим струка (cm)	91,12**
Систолни крвни притисак (mmHg) (%)	36**
Дијастолни крвни притисак (mmHg) (%)	48**
Укупни холестерол (mmol/l)	6,02 \pm 1,16**
ХДЛ-холестерол (mmol/l)	1,37 \pm 0,97
ЛДЛ-холестерол (mmol/l)	3,5 \pm 2,02**
Триглицериди (mmol/l)	1,97 \pm 0,78**
Гликемија (mmol/l)	6,45*
HbA1c (%)	6,5 \pm 1,4**
Ниво инсулина	13,69 mU/l
IR-НОМА	3,13**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$



Графикон 1. Приказ вредности нивоа инсулина у плазми у испитаника пре и након шест месеци терапије метформином.

Резултати нашег истраживања указују да су терапијске мере довеле до смањења вредности гликемија напште (8,25 mmol/l-6,45 mmol/l) и нивоа инсулина напште (20,141 mU/l-13,691 mU/l), статистичка анализа утвр-

дила је значајност ($p < 0,001$) (слика 1). Такође је дошло до значајног повећања осетљивости на инсулин од IR-НОМА 6,48 пре увођења лека, до IR-НОМА 3,13 ($p < 0,001$) након шест месеци.

Током терапије није било значајнијих нежељених ефеката и ниједан испитаник због њих није искључен из студије.

ДИСКУСИЈА

Последњи подаци Светске Здравствене организације (СЗО) указују да од дијабетеса тренутно болује 246 милиона људи широм света. Очекивања су да ће до 2030 године од дијабетеса боловати 366 милиона људи, са највећим повећањем преваленце дијабетеса у земљама у развоју; највећи број оболелих ће имати тип 2 дијабетеса (17).

Гојазност је веома значајан фактор за настанак дијабетеса тип 2 јер је повећава за око 2,5 пута (18). Комплексан механизам настанка ових поремећаја изазов је за многе да пронађу лек који ће утицати на гојазност, јер она је главни узрок који механизмом појачане симпатикотоније утиче на липолизу у масном ткиву и изазива инсулинску резистенцију. Прекомерна тежина је најважнији фактор за развој дијабетеса тип 2 јер на њу можемо утицати, обзиром да је 89-90 % пацијената са Т2Д прекомерно ухрањено или гојазно (19). У нашем истраживању сви испитаници су имали прекомерну телесну тежину, иако нису били дистрибуирани по групама, просечан БМИ је био већи од 30 кг /м². Немедицаментни третман лечења дијабетеса тип 2 подразумева промену животног стила који се заснива на примени дијететског режима и физичке активности. Међутим, у последњих 5 година је прихваћено да се терапија новодијагностикованог пацијента са Т2Д започиње не само променом животног стила већ и применом монотерапије метформином (20).

Велика United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) на основу праћења великог броја болесника, анализирао је различите терапијске моделе у Т2Д и указала који од њих има најбоље ефекте на гликорегулацију и спречавање компликација дијабетеса. У испитивању је укључено 4209 ново дијагностикованих болесника са дијабетесом тип 2, који су после три месеца дијете били асимптоматски и имали вредности гликемија у распону од 6,0 -15,0 ммол. Добијени резултати указују да је у групи гојазних испитаника (548) у којих је метформин примењен као монотерапија дошло до побољшања гликорегулације слично као код пацијената који су били на терапији сулфанилуреом и инсулином. Метформин није повећао телесну тежину а број хипогликемијских догађаја је био исти као на терапија сулфанилуреом и инсулином (21).

Посебан значај метформина је његов утицај на превенцији Т2Д, наиме три велике студије (студије у Кини, Финској и Енглеској) које су се пратиле могуће мере које могу превенирати развој дијабетеса, приказале су да дијета (7% редукције телесне тежине) и повећање физичке активности (150 минута брзог ходања недељно) могу редукovati ризик од прогресије поремећа-

ја метаболизма глукозе напште ИГФ, у дијабетес за 42 - 58%. Метформин у дози од 850 мг два пута дневно редукује за 31 % прогресију ИГФ у Т2Д. Најбоље ефекте на превенцију прогресије ИГФ и ИГТ (intolerantio glucosae), имала је примена прерарата росиглитасона - 60%. На основу ових истраживања, закључено је да промена животног стила и метформин могу редукovati прогресију из преддијабетса у дијабетес (22, 23).

Добро дизајнирана студија, као што је програм за превенцију дијабетеса (ДПП), указала је на потенцијал примене фармаколошког третмана на спречавање или одлагање дијабетеса тип 2 код особа са општењом толеранцијом глукозе (ИГТ). Промена животног стила је камен темељац у лечењу ИГТ (intolerantio glucosae), као што је то и у лечењу дијабетеса тип 2. Фармакотерапија може да пружи важну опцију онима који не могу или не желе да побољшају своју исхрану и ниво физичке активности (24).

Резултати наше студије указују да је метформин имао утицаја на смањење ниво гликемије и телесне тежине. Ово објашњавамо повољним терапијским учинцима лека на инсулинску резистенцију, али не умањујемо ефекте примењене дијете и физичке активности.

Добијене вредности липида код наших болесника одговарају профилу липида у особа са метаболичким синдромом (MS), осим што је код пацијената са MS снижен ХДЛ холестерол (23).

У раду Деспреса Ј. П и сарадника, указано је да хипергликемија није главни кривац за упадљиво повећани пораст кардиоваскуларних болести у популацији са тип 2 ДМ и метаболичким синдромом. Студија је сугерисала да је скуп метаболичких абдорналности, што укључује атерогену дислипидемију, општење метаболизма глукозе, хомеостазе инсулина, као и проинфламаторни и протромботични профил, значајно повећавају ризик од коронарне болести срца у тип 2 дијабетеса, ови резултати имплицирају да у циљу смањења ризика од атеросклеротичне макроваскуларне болести код тип 2 дијабетичара, лекари морају да се усредсреде на бољу гликорегулацију али и на побољшање карактеристика метаболичког синдрома. Резултати нашег рада подржавају ову тезу. У том смислу примена метформина је показала не само допринос бољој контроли гликемија, подстакла је мршављење (посебан утицај на висцералне депое) чиме доприноси побољшању карактеристика метаболичког синдрома. Тако, третман метформином може престављати релевантан елемент интеграције модификације начина живота, фармакотерапије, не само за спречавање дијабетеса, већ и кардиоваскуларних болести (25).

ЗАКЉУЧАК

Резултати нашег истраживања подржавају тезу да је промена животног стила и метформин линија првог избора код гојазних болесника са новооткривеним дијабетесом мелитусом тип 2. Метформин у комбинацији са немедицаментном терапијом повољно утиче на гликорегулацију, смањење обима струка, ниво липида и ниво инсулина у серуму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
2. De Fronzo RA. The triumvirate B cell, muscle, liver, a collusion responsible for NIDDM Diabetes 1988; 371:668-85.
3. National Diabetes Data Group: report of the expert committee on glycosylated hemoglobin. *Diabet. Care* 1968; 7:602-6.
4. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*, 7. izd. New York: Lange Medical Books/Mc Graw Hill, 2004.
5. Waiblinger JPH. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: Pickup, J.C., Williams, G. (Eds.), *Textbook of Diabetes 1*, third ed. Blackwell Science Ltd., Massachusetts, pp. 21. 1-21. 16.
6. Yki-Yarvinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. U: Pickup JC, Williams G, ur *Textbook of Diabetes*, 3. izd. Malden, Mass: Blackwell Science, 2003. str. 22. 1-22. 19.
7. Havel P. Update on Adipocyte Hormones-regulation of Energy Balance and carbohydrate/Lipid Metabolism. *diabetes* 2004; 53 (Suppl 1); S143-S151.
8. Riccardi G., Aggeton P., Brightenti F., Delzene N., Frayn K., Neuwenhuizen A. i sar. Passcla (M-Body weight regulation, Insulin sensitivity and diabetes risk. *European Journal of Nutrition* 2004; 43 (Suppl.2): II7-II46.
9. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf, last accessed in August 2007. 2006.
10. Cigolini M., Zancanaro C., Benati D., Cavallo E., Bosello O., Smith U. Metformin enhances insulin binding to "in vitro" down regulated human fat cells. *Diab. Metab.* 1987; 13:20-2.
11. Herman L.S., 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.
12. 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.
13. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
14. Micić D, Damjanović S. Dijagnostički testovi u Diabetes mellitusu i hipoglikemiji, *Acta clinica*, Vol. 4, 2004; 133-64.
15. WHO Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 1955. p. 368-9.
16. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R: Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985.
17. Wild S, Roglic G, Green A et al: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care* 2004; 27(5): 1047-53.
18. Hauner H, Body weight control throughout the natural history of type 2 DM and its treatment. 6th Regional Medical Conference on the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, Praha, 29-30 Sept. 2006, Abstr. Book, 15-6.
19. Kumanyika S et al: Obesity prevention: the case for action. *J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:425-436.
20. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al (2006) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 49:1711-1721.
21. UK Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44:1249-1258, 1995.
22. UMHS Type 2 Diabetes Guideline Update, January 2008.
23. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl. Med* 2002; 6:393-403.
24. G Slama <<https://www.researchgate.net/author/G+Slama>>: The potential of metformin for diabetes prevention. *Diabetes & metabolism*. 01/10/2003; 29(4P):6S104-11.
25. Despres J. P. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism* ISSN 1262-3636 2003, vol. 29 (2), no 4 (120 p.) (69 ref.), pp. 6S53-6S61