

بررسی تأثیر متفورمین بر وضعیت لیپیدها و وزن در بیماران دیابتی نوع ۲

محمد افخمی اردکانی^۱، علیرضا معتمد زاده^۲، مریم رشیدی^۳

^۱ فوق تخصص غدد و متابولیسم، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

^۲ پزشک عمومی

^۳ پزشک عمومی مرکز تحقیقات دیابت یزد

نشانی نویسنده مسؤول: یزد، بلوار جمهوری اسلامی، کوچه اورژانس افشار، مرکز تحقیقات دیابت، دکتر محمد افخمی اردکانی

E-mail: afkhamiam@yahoo.com

وصول: ۸۶/۴/۵، اصلاح: ۸۶/۹/۱، پذیرش: ۸۶/۱۰/۱۹

چکیده

زمینه و هدف: دیابت نوع ۲ یک بیماری مزمن است که با مقاومت به انسولین، اختلال ترشح انسولین و افزایش تولید گلوکز کبدی مشخص می‌شود. متفورمین دارویی از دسته بی‌گوانیدها است که سبب کاهش تولید گلوکز کبدی شده و می‌تواند باعث افزایش حساسیت بافت‌های محیطی به انسولین شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر متفورمین بر وضعیت لیپیدها و وزن است.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی ۵۱ بیمار دیابتی نوع ۲ مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات دیابت یزد که دارای قند ناشتای بیشتر از ۱۵۰ mg/dl، تری‌گلیسرید بیشتر از ۲۰۰ mg/dl و نمایه توده بدنی بیشتر از ۲۵ Kg/m² بوده و قبلاً از داروی متفورمین استفاده نکرده‌اند، انتخاب شدند. در این بیماران متفورمین با دوز یک گرم در روز به مدت یک ماه تجویز شد و بعد از یک ماه بیماران از لحاظ BMI, 2hPP, FBS مورد ارزیابی قرار گرفتند. ۴ نفر از افراد مورد مطالعه به علت عوارض گوارشی متفورمین از مطالعه خارج شدند. جهت مقایسه میانگین‌های پاسخ‌های قبل و بعد از دریافت متفورمین از آزمون آماری تی‌زوج استفاده گردید.

یافته‌ها: کلسترول و تری‌گلیسرید بعد از مصرف متفورمین به ترتیب $9/26 \pm 2/1$ mg/dl و $54/02 \pm 50/51$ کاهش داشت. همچنین متفورمین باعث کاهش معنی‌داری در میزان قند خون ناشتا، قند دو ساعت بعد از غذا و وزن بیماران شد. بین میانگین کاهش وزن با سن و جنس رابطه معنی‌داری دیده نشد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، متفورمین باعث کاهش قندخون، لیپیدها و همچنین کاهش وزن شده است. (مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۴/ شماره ۴ / صص ۲۱۰-۲۰۵).

واژه‌های کلیدی: دیابت قندی؛ قند خون ناشتا؛ تری‌گلیسرید؛ کلسترول؛ متفورمین.

مقدمه

کربوهیدرات‌لیپید و پروتئین مشخص می‌شود. بر اساس سبب شناسی دیابت قندی، عوامل دخیل در بروز هیپرگلیسمی می‌تواند کاهش ترشح انسولین، کاهش مصرف گلوکز و افزایش تولید گلوکز باشد (۱).

دیابت قندی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های اندوکراین بوده و شامل گروه ناهمگونی از بیماری‌های متابولیک است که با هیپرگلیسمی مزمن و اختلال در متابولیسم

مطالعات بالینی نشان داده است که متفورمین به عنوان یک فاکتور مهم در بر طرف کردن مقاومت به انسولین در بیماران دارای دیابت نوع ۲ می‌باشد که از طریق افزایش حساسیت کبد و عضلات به انسولین اثر می‌کند. همچنین سطوح گلوکز بعد از غذا نیز به وسیله درمان با متفورمین کاهش پیدا می‌کند (۲). این اثر ممکن است به علت تأخیر جذب گلوکز با مصرف متفورمین باشد. همچنین متفورمین سبب کاهش گلوکز، انسولین ناشتای پلاسما و بهبود وضعیت لیپیدهای خون می‌شود (۳،۴). متفورمین باعث کاهش وزن بدن شده و می‌تواند از افزایش وزن در بیماران چاق دیابتی نوع ۲ پیشگیری کند (۵). تعداد زیادی از مطالعات نشان داده‌اند که متفورمین سبب کاهش اسیدهای چرب آزاد پلاسما می‌شود، میزان اکسیداسیون لیپید را کند می‌کند و در بیماران دارای هیپرتری گلیسریدمی خفیف، مصرف متفورمین باعث کاهش ۲۰-۱۰ درصد تری‌گلیسرید شده است. ولی در بیماران با افزایش شدیدتر گلیسرید، کاهش آن تا حد ۵۰ درصد مشاهده شده است (۶). همچنین برخی مطالعات نشان داده‌اند که مصرف متفورمین باعث کاهش ۵ تا ۱۰ درصدی در کلسترول توتال و LDL شده است (۷).

مطالعات بالینی نشان داده است که متفورمین به عنوان یک فاکتور مهم در بر طرف کردن مقاومت به انسولین در بیماران دارای دیابت نوع ۲ می‌باشد که از طریق افزایش حساسیت کبد و عضلات به انسولین اثر می‌کند. همچنین سطوح گلوکز بعد از غذا نیز به وسیله درمان با متفورمین کاهش پیدا می‌کند (۲). این اثر ممکن است به علت تأخیر جذب گلوکز با مصرف متفورمین باشد. همچنین متفورمین سبب کاهش گلوکز، انسولین ناشتای پلاسما و بهبود وضعیت لیپیدهای خون می‌شود (۳،۴). متفورمین باعث کاهش وزن بدن شده و می‌تواند از افزایش وزن در بیماران چاق دیابتی نوع ۲ پیشگیری کند (۵). تعداد زیادی از مطالعات نشان داده‌اند که متفورمین سبب کاهش اسیدهای چرب آزاد پلاسما می‌شود، میزان اکسیداسیون لیپید را کند می‌کند و در بیماران دارای هیپرتری گلیسریدمی خفیف، مصرف متفورمین باعث کاهش ۲۰-۱۰ درصد تری‌گلیسرید شده است. ولی در بیماران با افزایش شدیدتر گلیسرید، کاهش آن تا حد ۵۰ درصد مشاهده شده است (۶). همچنین برخی مطالعات نشان داده‌اند که مصرف متفورمین باعث کاهش ۵ تا ۱۰ درصدی در کلسترول توتال و LDL شده است (۷).

مطالعات نشان داده‌اند که متفورمین دارای اثرات مفیدتری بر روی گلیسمی، LDL و تری‌گلیسرید در مقایسه با سولفونیل اوره‌ها بوده است. همچنین در مقایسه با پلاسبو متفورمین اثرات بهتری بر روی هموگلوبین گلیکوزیله و هیپرگلیسمی نشان داده است و در مقایسه با انسولین باعث کنترل بهتر در کلسترول، LDL و کاهش وزن شده است (۸).

مکانیسم عملکرد متفورمین بر روی وزن بدن هنوز روشن نیست ولی این فرضیه وجود دارد که متفورمین باعث افزایش مصرف انرژی به وسیله افزایش مصرف گلوکز می‌شود (۹). در یک مطالعه نشان داده شد که متفورمین باعث افزایش سطوح GLP-1 بعد از مصرف گلوکز خوراکی در افراد چاق دیابتی می‌شود (۱۰).

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی روش قبل و بعد انجام گرفت و ۵۱ بیمار دیابتی نوع ۲ مراجعه‌کننده به مرکز که دارای قند ناشتای بیشتر از ۱۵۰ mg/dl، تری-گلیسرید بیشتر از ۲۰۰ mg/dl و نمایه توده بدنی بیشتر از ۲۵ Kg/m² بوده و قبلاً از داروی متفورمین استفاده نکرده‌اند، انتخاب شدند. پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه و کسب رضایت کتبی از افراد، مطالعه آغاز شد. قند خون ناشتا، قند دو ساعت بعد از غذا، تری‌گلیسرید، کلسترول، قد و وزن اندازه‌گیری شده و پرسش‌نامه‌ای که به این منظور تهیه شده بود، تکمیل گردید. سپس برای بیماران انتخاب شده ۱۰۰۰ میلی‌گرم متفورمین در روز (۲ قرص ۵۰۰ mg) شروع گردید و به مدت یک ماه ادامه یافت. به علت تأثیر متفورمین بعد از ۲ تا ۳ هفته، طول

جدول ۱: میانگین کلسترول، تری گلیسرید و قند ناشتا و بعد از غذا و وزن قبل و بعد از مصرف متفورمین در گروه بیماران مورد بررسی

P	بعد از مصرف متفورمین	قبل از مصرف متفورمین	فاکتورها
۰/۰۰۳	۲۰۶/۴۹±۲۶/۹	۲۱۵/۷۵±۲۹/۵۴	کلسترول
۰/۰۰۱	۲۵۷/۹۳±۶۵/۷	۳۱۱/۹۵±۶۵/۹۵	تری گلیسرید
۰/۰۰۱	۱۳۹/۶۶±۳۳/۳	۱۷۸/۰۶±۲۷/۲۵	قندخون ناشتا
۰/۰۰۱	۲۲۳/۸۷±۴۹/۲	۲۷۶/۶۶±۵۱/۴۷	قند دو ساعت بعد از غذا
۰/۰۰۱	۶۹/۴۹±۵/۶۳	۷۲±۵/۴۹	وزن

متفورمین به $۶۹±۵/۶۳$ کیلوگرم رسید ($P=۰/۰۰۱$). میانگین قند خون ناشتا قبل از تجویز متفورمین $۱۷۸/۰۶±۲۷/۲۵$ mg/dl بود و بعد از تجویز متفورمین $۱۳۹/۶۶±۳۳/۳$ mg/dl بود. میانگین کاهش FBS قبل و بعد از مصرف متفورمین $۳۸/۵±۲۷/۵$ mg/dl بود ($P=۰/۰۰۱$). همچنین میانگین قند خون ۲ ساعت پس از غذا قبل از مصرف متفورمین $۲۷۶/۶۶±۵۱/۴۷$ mg/dl و پس از مصرف متفورمین $۲۲۳/۸۷±۴۹/۲$ mg/dl می‌باشد ($p=۰/۰۰۱$).

بحث

در مطالعه حاضر متفورمین باعث کاهش لیپیدها، وزن و قند خون در بیماران دیابتی نوع ۲ شده است. در مطالعه موگال و همکارانش، ۲۱ بیمار ۷۰-۳۵ ساله به مدت ۱۲ هفته تحت درمان تک دارویی با متفورمین با روزی ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز قرار گرفتند. نتایج مطالعه آنان نیز نشان داد که متفورمین باعث کاهش چشمگیری در میزان قند خون ناشتا ($۳۸/۴$ g/dlm) می‌شود (۱۵). در مطالعه دیگری که در مورد اثر ترکیبی متفورمین با انسولین در بیماران دیابتی چاق انجام شده بود، متفورمین اثر برجسته‌ای در کنترل گلیسمیک با سطح انسولین پلاسمای پایین‌تر و بدون در برداشتن افزایش وزن داشت. از این مطالعه نتیجه‌گیری شده بود که اضافه کردن متفورمین به درمان با انسولین در بیماران چاق دیابتی نوع ۲ باعث بهبود کنترل قند خون می‌شود و

مطالعه یک ماه در نظر گرفته شد. پس از گذشت یک ماه از شروع دارو در این بیماران قند خون ناشتا، قند دو ساعت بعد از غذا، تری گلیسرید، کلسترول و وزن مجدداً ارزیابی شد. در این مدت دوز داروهای مصرفی دیگر، رژیم غذایی و فعالیت بیمار نیز تغییری نداشت. همچنین بیمارانی که دارای سابقه نارسایی کبد، نارسایی کلیه، نارسایی قلبی، تروما یا عفونت شدید، دهیدراتاسیون، حاملگی، شیردهی و زمینه قبلی اسیدوزلاکتیک بودند از مطالعه حذف شدند. ۴ نفر از افراد مورد مطالعه به علت عوارض متفورمین از مطالعه خارج شدند که در مورد هر ۴ بیمار عوارض گوارشی متفورمین مطرح بوده است و مطالعه با ۴۷ نفر ادامه یافت.

داده‌های حاصل از اندازه‌گیری قند خون، تری گلیسرید، کلسترول وزن و نیز داده‌های جمع‌آوری شده به وسیله پرسش‌نامه توسط برنامه نرم افزاری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و به منظور مقایسه میانگین‌ها از آزمون تی‌زوج استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین سنی افراد مورد مطالعه $۵۱/۶±۹/۷$ سال و میزان عوارض گوارشی متفورمین در گروه بیماران مورد بررسی $۷/۸$ درصد بوده است. میانگین کلسترول توتال قبل از مصرف متفورمین $۲۱۵/۷۵±۲۹/۵۴$ mg/dl و بعد از مصرف متفورمین $۲۰۶/۴۹±۲۶/۹$ mg/dl بود. میانگین کاهش کلسترول قبل و بعد از مصرف متفورمین $۹/۲۶±۲/۱$ بود ($p=۰/۰۰۳$) (جدول ۱). میانگین تری گلیسرید قبل از مصرف متفورمین $۳۱۱/۹۵±۶۵/۹۵$ mg/dl و بعد از مصرف متفورمین $۲۵۷/۹۳±۶۵/۷$ mg/dl بود. میانگین کاهش تری گلیسرید قبل و بعد از مصرف متفورمین و $۵۴/۰۲±۵۰/۵۱$ بود ($p=۰/۰۰۱$) (جدول ۱). همچنین میانگین وزن قبل از مصرف متفورمین $۷۲±۵/۴۹$ mg/dl کیلوگرم بود که یک ماه بعد از مصرف

تقریباً ۳۰ درصد نیاز به انسولین آگزوزن را کاهش می‌دهد (۱۶).

با توجه به نتایج به‌دست آمده متفورمین باعث کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید در بیماران مورد بررسی شده است. میزان کاهش کلسترول ۴/۳ درصد و میزان کاهش TG در اثر مصرف متفورمین ۱۷/۳ درصد بود، ولی کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید در اثر مصرف متفورمین با سن و جنس هیچ ارتباطی نداشت.

مطالعات مختلف نشان داده است که در مقایسه با گروه کنترل، متفورمین باعث کاهش تری‌گلیسرید ($0/13 \text{ mmol/l}$)، کلسترول توتال ($0/26 \text{ mmol/l}$) و LDL ($0/22 \text{ mmol/l}$) شده است (۱۷). در مطالعه مشابهی که روی ۳۳ بیمار در دو گروه جداگانه انجام شده بود، بیماران به مدت ۱۲ هفته با یک گرم متفورمین در روز تحت درمان قرار گرفته بودند و با گروه پلاسبو مقایسه شده بودند. نتایج این پژوهش نشان داد که تفاوت میانگین کلسترول توتال قبل و بعد از مصرف متفورمین $1/9 - 0/1$ بود. ولی در این بررسی، متفورمین هیچ اثر برجسته‌ای روی تری‌گلیسرید HDL نداشته است (۱۸) که بر خلاف نتایج به‌دست آمده در مطالعه حاضر است.

در بررسی دیگری پس از ۱۲ هفته درمان با متفورمین (یک گرم در روز) در بیمارانی که قبلاً با رژیم و یا حداکثر دوز سولفونیل اوره‌ها کنترل ضعیفی از قند خون داشتند، تری‌گلیسرید توتال سرم در این بیماران از $195 \pm 31/9 \text{ mg/dl}$ به $174 \pm 26/6 \text{ mg/dl}$ بعد از مصرف متفورمین رسید ($p < 0/01$) و کلسترول بعد از مصرف متفورمین از $200/3 \pm 18/7 \text{ mg/dl}$ به $181/4 \pm 19/4 \text{ mg/dl}$ رسید (۱۵).

در مطالعه حاضر، میانگین کاهش وزن $7 \pm 1/2 \text{ kg}$ بود. در بررسی دیگری بعد از ۲۹ هفته مصرف متفورمین میانگین کاهش وزن $3/8 \pm 0/2 \text{ kg}$ بود (۱۹). مطالعات مشابه دیگر نیز میزان کاهش وزن توسط متفورمین را بین ۱-۳ درصد گزارش کرده‌اند که بیشتر در شروع درمان و

در ۳ تا ۶ ماه اول اتفاق افتاده است (۲۰، ۲۱). البته این موضوع در مورد همه بررسی‌ها صدق نمی‌کند به طوری که در مطالعه دیگری بعد از ۱۲ هفته درمان با متفورمین هیچ گونه تغییر واضحی در وزن دیده نشد (۱۵).

همچنین مطالعات نشان داده‌اند که متفورمین در بیماران دیابتی چاق باعث کاهش مورتالیتی می‌شود (۲۲). در یک مطالعه نشان داده شد که مصرف متفورمین به تنهایی یا با سولفونیل اوره‌ها در افراد دیابتی نوع ۲ با نارسایی قلبی همراه با موربیدیته و مورتالیتی کمتر در مقایسه با سولفونیل اوره‌ها به تنهایی است (۲۳). محققین UKPDS متفورمین را به‌عنوان خط اول درمان دارویی در بیماران دیابتی تپ ۲ با اضافه وزن و یا شکست رژیم درمانی انتخاب کرده‌اند (۲۴). در این مطالعه بین میانگین وزن با سن و جنس رابطه معنی‌داری دیده نشد. عوارض متفورمین شامل بی‌اشتهایی، استفراغ، اسهال، اسیدوز لاکتیک، کاهش جذب ویتامین B12 و احساس طعم فلزی در دهان است. در مطالعه حاضر، شایع‌ترین عارضه متفورمین عوارض گوارشی آن معادل ۷/۸ درصد بود. در مطالعه‌ای که توسط گاربر و همکارانش انجام شده بود (۱۸)، اختلالات گوارشی شایع‌ترین عوارض وابسته به متفورمین بود که در ۵ تا ۲۰ درصد بیماران اتفاق افتاده بود و در میان این عوارض، اسهال شایع‌ترین علامت بالینی بوده است. از دیگر عوارض گوارشی ذکر شده در این تحقیق حالت تهوع، استفراغ، دل درد، نفخ شکم، طعم فلزی و بی‌اشتهایی است. در این بررسی، ۵-۴ درصد بیماران به علت عوارض متفورمین از مطالعه خارج شدند. شایان ذکر است که عوارض گوارشی متفورمین در این مطالعه وابسته به دوز بوده است (۲۵). با توجه به نتایج به‌دست آمده از این مطالعه، متفورمین در صورتی که برای بیماران چاق در شب استفاده شود، علاوه بر کنترل قند خون، بر وضعیت لیپیدها و کنترل وزن مؤثر است و می‌تواند یک داروی مناسب در بیماران چاق دیابتی نوع ۲ باشد.

References

1. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Braunwald E et al. editors. Harrison's, Principles of Internal Medicine, 15th Edition, New York: Mc-Graw-Hill: 2004, pp. 2109-38.
2. Wu MS, Johnston P, Sheu WH, Hollenbeck CB, Jeng CY, Goldfine ID, et al. "Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients". *Diabetes Care*. 1990; 13: 1-8.
3. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 1998; 138(3): 269-74.
4. Grant PJ. The effects of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. *Diabetes Care*. 1996; 19: 64-6.
5. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'amico F, et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults: A systematic review. *Ann Fam Med*. 2005; 3(5): 457-61.
6. Dunn C, Peters D. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs*. 1995; 49: 721-49.
7. Robinson AC, Burke J, Robinson S, Johnston DG, Elkeles RS. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care*. 1998; 21(5): 701-5.
8. Sáenz Calvo A, Fernández Esteban I, Mataix Sanjuán A, Ausejo Segura M, Roqué M, Moher D. Metformin for type 2 diabetes mellitus. systematic review and meta-analysis". *Aten Primaria*. 2005; 36: 183-91.
9. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care*. 1992; 15: 755-72.
10. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2001; 24: 489-94.
11. Gutzwiller JP, Goke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handshin D, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut*. 1999; 44: 81-6.
12. Naslund E, Gutniak M, Skogar S, Rossner S, Hellstrom PM. Glucagon-like peptide 1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68: 525-30.
13. Qrskov C, Poulsen SS, Moller M, Holst JJ. Glucagon-like peptide I receptors in the subfornical organ and the area postrema are accessible to circulating glucagon-like peptide I. *Diabetes*. 1996; 45: 832-5.
14. Tang-Christensen M, Vrang N, Larsen PJ. Glucagon-like peptide-1(7-36) amide's central inhibition of feeding and peripheral inhibition of drinking are abolished by neonatal monosodium glutamate treatment. *Diabetes*. 1998; 47: 530-7.
15. Mughal MA, Jan M, Maheri WM, Memon MY, Ali M. The effect of metformin on glycemic control, serum lipids and lipoproteins in diet alone and sulphonylurea-treated type 2 diabetic patients with sub optimal metabolic control. *J Pak Med Assoc*. 2000; 50(11): 381-6.
16. Fritsche A, Schmülling RM, Häring HU, Stumvoll M. Intensive insulin therapy combined with metformin in obese type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2000; 37(1): 13-8.
17. Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Intern Med*. 2004; 256(1): 1-14.
18. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type 2 diabetes, results of double-blind, placebo-controlled dose response trial. *Am J Med*. 1997; 103: 491-7.
19. DeFronzo AR, Goodman MA. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM*. 1995; 333: 541-9.
20. Lee A, Morley JE. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes". *Obes Res*. 1998; 6(1): 47-53.

21. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, Andre P, Isnard F, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care*. 1996; 19(9): 920-6.
22. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin, an update. *Ann Int Med*. 2002; 137: 25–33.
23. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005, 28: 2345-51.
24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
25. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 1993; 329: 977-86.