

Specijalna bolnica Stari Slankamen¹
Kliničko bolnički centar „Zvezdara”, Beograd
Interna klinika
Kliničko odeljenje za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma²
Medicinski fakultet Beograd
Institut za medicinsku statistiku i informatiku³

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.379-008.64-085
DOI: 10.2298/MPNS1010611K

UTICAJ METFORMIN PLUS SULFONILUREA KOMBINOVANE TERAPIJE NA KLINIČKA OBELEŽJA METABOLIČKOG SINDROMA

THE EFFECTS OF METFORMIN PLUS SULFONYLUREA THERAPY ON CLINICAL FEATURES OF THE METABOLIC SYNDROME

Branka KOPRIVICA¹, Teodora BELJIĆ-ŽIVKOVIĆ² i Tatjana ILLE³

Sažetak – Ispitivan je uticaj metformin plus sulfonilurea terapije na obeležja metaboličkog sindroma u tip 2 dijabetesu. Kod 30 ispitanika sa dijabetesom tipa 2, neuspehom sulfonilurea monoterapije i metaboličkim sindromom, tokom šest meseci primenjivana je terapija sulfonilurea plus metformin. Praćeni su: glikoregulacija, indeks telesne mase, obim struka, arterijski pritisak, lipidi, C-peptid, homeostatski modeli za procenu insulinske sekrecije i rezistencije. Nakon šestomesečne terapije došlo je do znatnog poboljšanja glikoregulacije (glikemija našte 7,89 vs. 10,61 mmol/l. $p < 0,01$; postprandijalno 11,12 vs. 12,61 mmol/l. $p < 0,01$; glikozilirani hemoglobin 6,81 vs. 8,83%. $p < 0,001$), indeksa telesne mase i obima struka (26,7 vs. 27,8 kg/m², $p < 0,01$ i 99,7 vs. 101,4 cm za muškarce, $p < 0,01$; 87,2 vs. 88,5 za žene, $p < 0,01$), nivoa triglicerida (2,45 vs. 3,37 mmol/l, $p < 0,001$) i HOMA R (5,23 vs. 7,04, $p < 0,001$). Metformin kod osoba sa dijabetesom tipa 2 i metaboličkim sindromom znatno popravlja kardiovaskularne rizik faktore, glikemiju, trigliceride, insulinsku rezistenciju i abdominalnu gojaznost.

Ključne reči: Metformin; Sulfonilurea; Metabolički sindrom; Dijabetes melitus, tip 2; Kombinovana terapija

Uvod

Metabolički sindrom, predijabetes i tip 2 dijabetesa usko su povezani i u velikoj meri se preklapaju. Skoro 75% osoba sa predijabetesom [1] i oko 85% obolelih od dijabetesa tipa 2 [2] ima metabolički sindrom. Kod osoba sa metaboličkim sindromom relativni rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti iznosi 1,9 do 3, zavisno od kriterijuma korišćenih pri definisanju [3]. Pojavom manifestnog dijabetesa ovaj rizik se multiplicira [4]. Zbog svega navedenog terapija metaboličkog sindroma je usmerena na redukciju svih faktora rizika. Osnov terapije je promena životnog stila, koja uključuje smanjene telesne mase, fizičku aktivnost, antiaterogenu dijetu, kao i prestanak pušenja. Medikamentozna terapija usmerena je na pojedinačne faktore rizika. Obuhvata lekove za lipidne poremećaje, antihipertenzive, oralne hipoglikemijske agense koji smanjuju insulinsku rezistenciju, antiagregacionu terapiju, lekove za poboljšanje endotelne disfunkcije [5] i lečenje gojaznosti. Iako se metformin se u terapiji dijabetesa tipa 2 koristi više od 50 godina [6], tek poslednjih godina delimično je razjašnjen molekularni mehanizam njegova dejstva na nivou mitohondrija, gde stimuliše adenozin monofosfat - protein kinazu (AMPK) [7], dovodeći do promena u respiratornom lancu i stimulacije AMPK aktivisanog preuzimanja glukoze u mišićima [8], kao i do smanjenja glikoneogeneze u jetri. Pored toga, metformin pojačava aktivnost insulinskog receptora (IR) u jetri, što dovodi do selektivne IR-2 aktivacije i povećanog preuzimanja glukoze ubrzanom translokacijom [9]. Metformin smanjuje apsorpciju glukoze u gastrointestinalnom

traktu [10]. Na nivou adipocita inhibiše sekreciju leptina [11] i poboljšava leptinsku senzitivnost [12], dovodeći time i do smanjenja apetita i telesne mase. Pored poznatih hipoglikemijskih efekata metformin pokazuje povoljno dejstvo na lipidne poremećaje, endotelnu disfunkciju i hiperkoagulabilnost [13]. Dobro su poznati efekti kombinovane terapije metformin plus sulfonilurea na glikoregulaciju. Međutim, dejstva ovog oblika kombinovane terapije na kardiometabolički rizik, insulinsku sekreciju i insulinsku rezistenciju nisu još dovoljno ispitana. Cilj naše studije bio je da se ispita uticaj kombinovane terapije metformin plus sulfonilurea na klinička obeležja metaboličkog sindroma i rezidualnu beta ćeljsku funkciju u dijabetesu tipa 2.

Materijal i metode

U Dnevnoj bolnici Kliničkog odeljenja za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničko-bolničkog centra „Zvezdara” u Beogradu, sprovedena je prospektivna studija sa 30 osoba sa tip 2 dijabetesom, metaboličkim sindromom i sekundarnim neuspehom sulfonilurea monoterapije. Ispitanike su regrutovali lekari iz primarne zdravstvene zaštite. Kriterijumi za ulazak u studiju bili su: nivo glikemije našte jednak ili viši od 7,2 mmol/l i postprandijalno jednak ili viši od 10,0 mmol/l u dva ponovljena merenja u razmaku od 7 dana i vrednost glikoziliranog hemoglobina (HbA_{1c}) veća od 7,5% nakon primene maksimalne doze sulfonilurea preparata, te prisustvo metaboličkog sindroma. U studiju nisu uključene osobe starije od 65 godina, oni sa oslabljenom funkcijom bubrega, jetre, drugim endokrinološkim bolestima

Skraćenice

AMPK	– adenozin monofosfat protein kinaza
HbA _{1c}	– glikozilirani hemoglobin
HOMA B	– homeostatski model za procenu insulinske sekrecije
HDL	– lipoproteini visoke gustine
HOMA R	– homeostatski model za procenu insulinske rezistencije
IR	– insulinski receptor
ITM	– indeks telesne mase
LDL	– lipoproteini niske gustine
MET	– metformin
SU	– sulfonilurea
UKPDS	– <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>

sem dijabetesa, pacijenti sa izrazito lošom glikoregulacijom ($\text{HbA}_{1c} > 10\%$), infektivnim stanjem i pacijenti koji su primali kortikosteroide mesec dana pre početka studije. Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom iz 1975, revidiranom 1983. Odobrena je od etičkog komiteta Kliničko-bolničkog centra „Zvezdara”. Prisustvo metaboličkog sindroma definisano je prema preporukama Internacionalne dijabetološke federacije [14] na osnovu obima struka većeg od 80 cm za žene i 94 cm za muškarce i prisustva 2 parametra od navedenih: 1. nivo triglicerida u plazmi viši od 1,7 mmol/l, sa terapijom ili bez nje, 2. nivo lipoproteina visoke gustine (HDL) niži od 1,03 mmol/l za muškarce i 1,27 mmol/l za žene, sa terapijom ili bez nje, 3. sistolni arterijski pritisak viši od 130 mmHg, sa terapijom ili bez nje, 4. dijastolni arterijski pritisak viši od 85 mmHg, sa terapijom ili bez nje. Pacijenti su podvrgnuti terapijskom režimu sulfonilurea + metformin (SU+MET) u trajanju od šest meseci. Metformin u optimalnoj dozi od 2000 mg postepeno je dodat već korišćenom preparatu sulfonilureje (glibenklamid ili gliklazid). Prethodno korištena antihipertenzivna i hipolipemijska terapija ostala je nepromenjena. Prospektivno praćenje je trajalo šest meseci. Na početku i na kraju testirani su: stanje glikoregulacije, parametri metaboličkog sindroma, kapacitet insulinske sekrecije i indeks insulinske senzitivnosti. Svi pacijenti su završili studiju. Stanje glikoregulacije ispitano je merenjem glikoziliranog hemoglobina, glikemije našte i 2 sata posle test obroka. Vrednosti glikemije u plazmi određivane je enzimatskom metodom glukoza oksidaze sa para-aminofenolom (GOT PAP) i izražena je u mmol/l. HbA_{1c} određen je metodom spektrofotometrije sa jonoizmenjivačem (referentna vrednost $< 7,0\%$). Obim struka određen je merenjem fleksibilnim metrom u predelu pupka [15] i izražen je u centimetrima; indeks telesne mase (ITM) određen je kao količnik telesne mase izražene u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima. Nivo ukupnog holesterol (mmol/l) određen je metodom holesterol oksidaze, nivo lipoproteina visoke gustine (HDL) (mmol/l) precipitacijom sa fosfovolframatom i magnezijumom, lipoproteina niske gustine (LDL) računski po Friedwaldu [16]: $\text{LDL} = [\text{ukupni holesterol (mmol/l)}] - [\text{HDL (mmol/l)}] - [\text{trigliceridi (mmol/l)/2,2}]$; a nivo triglicerida (mmol/l) lipaza glicerol oksidaza metodom. Vrednosti arterijskog krvnog pritiska izraženog u milimetrima živi-

nog stuba (mmHg) određivane su merenjem u sedećem stavu nad brahijalnom arterijom nakon 15 minuta mirovanja pomoću sfingomanometra. Insulinska rezistencija procenjena je izračunavanjem matematičkog homeostatskog modela iz parova istovremeno uzorkovanih vrednosti insulina i glikemije našte. Homeostatski model za procenu insulinske rezistencije (HOMA R), čija je vrednost kod zdravih 1, određen je prema Matthews i saradnicima [17] iz sledeće formule: $\text{HOMA R} = \text{Insulin našte (mU/l)} \times \text{glikemija našte (mmol/l)/22,5}$. Kapacitet insulinske sekrecije testiran je preko vrednosti C-peptida i izračunavanjem homeostatskog modela za procenu insulinske sekrecije (HOMA B). Vrednosti insulina i C-peptida merene su u plazmi našte, dok je C-peptid meren i 2 sata posle test obroka. Test obrok od 300 kcal činili su mala kifla od 60 g (24 g ugljenih hidrata) i 200 ml jogura sa 3,2% mlečne masti (12 grama ugljenih hidrata). Nivo insulina i C-peptida određen je radioimunoesej metodom taloženja sa polietilenglikolom. Referentne vrednosti prema ovoj metodi za insulin našte su od 5 do 25 mU/l, C-peptid našte od 0,3 do 0,7 nmol/l, a za postprandijalni C-peptid 0,9 do 1,87 nmol/l. Homeostatski model za procenu insulinske sekrecije, čija je očekivana vrednost kod zdravih 100%, određen je prema formuli Matthews i saradnika [17]: $\text{HOMA B} = 20 \times \text{insulin našte (mU/l)/glikemija našte (mmol/l)} - 3,5$. Laboratorijske analize urađene su na Institutu za primenu nuklearne energije, Banatska 31b, Zemun. Pravljenje baze podataka i njihova obrada rađena je u SPSS programu, verzija 10,0. Korišćene su standardne deskriptivne metode, a od analitičkih metoda t-test za vezane uzorke, t-test za nezavisne uzorke i χ^2 test. Statistička značajnost razlike izražena je kao $p < 0,05$.

Rezultati

Ispitivanu grupu sačinjavalo je 14 osoba muškog pola i 16 osoba ženskog pola. Životno doba ispitanika bila je 57,5 godine (48 do 63). Trajanje bolesti do pojave sekundarnog terapijskog neuspeha iznosilo je od 3,5 do 9 godina (prosečno 6,7). Petnaest pacijenata bilo je na terapiji glibenklamidom, a 15 na terapiji gliklazidom. Prosečno trajanje lečenja glibenklamidom bilo je 3,4, a gliklazidom 3,7 godina. Svi ispitivani parametri ukazivali su na početnu lošu glikoregulaciju (glikemija našte 10,6, postprandijalno 12,6 mmol/l, HbA_{1c} 8,8%). Prosečni ITM ukazivao je na prekomernu telesnu masu (27,8 kg/m²). Obim struka za žene iznosio je 88,5 cm, a za muškarce 101,4 cm. Pacijenti su imali umereno povišen arterijski pritisak (sistolni 146,7, dijastolni 92,0 mmHg) i dislipidemiju (ukupni holesterol 6,5, LDL 4,3, HDL 0,9, trigliceridi 3,4 mmol/l). HOMA R indeks 7,0 ukazivao je na visok stepen insulinske rezistencije. Parametri rezidualne insulinske sekrecije ukazivali su na relativno očuvanu rezidualnu insulinsku sekreciju, uprkos lošoj glikoregulaciji (HOMA B 55,1%, C-peptid našte 0,94 nmol/l, postprandijalno 2,08 nmol/l). Nakon šestomesečne kombinovane terapije, Studentov t-test za vezane uzorke pokazao je visokostatistički značajan pad svih

ispitivanih parametara glikoregulacije. Naročito je smanjena glikemija našte (7,9 vs. 10,6 mmol/l; $t=5,444$). Nešto manje, ali statistički značajno smanjena je i postprandijalna glikemija (11,1 vs. 12,6 mmol/l; $t=2,896$). Sve to doprinelo je znatnom smanjenju HbA_{1c} (6,8 vs. 8,8%; $t=6,771$). Došlo je do visokostatistički značajnog smanjenja obima struka i u muškaraca (99,7 vs. 101,4 cm; $t=4,023$) i kod žena (87,2 vs. 88,5 cm; $t=4,032$) i ITM (26,7 vs. 27,8 kg/m²; $t=4,103$). Vrednosti arterijskog pritiska su se smanjile, ali ne statistički značajno. Nivo triglicerida bio je visokostatistički značajno snižen (2,5 vs. 3,4 mmol/l; $t=4,055$), a ukupni, HDL holesterol, LDL holesterol nisu se značajno promenili. Registrovano je i smanjenje nivoa insulina i C-peptida našte i postprandijalno, ali ne do nivoa statističke značajnosti. Međutim, visokostatistički značajno je smanjena insulinska rezistencija merena HOMA R indeksom (5,2 vs 7,0, $t=4,114$). Do značajne promene u beta ćelijskoj sekreciji nije došlo, iako je zabeležen blagi porast HOMA B. Rezultati su prikazani u **Tabeli 1**.

Diskusija

Primena kombinovane terapije metformin plus sulfonilurea tokom šest meseci kod osoba sa sekundarnim neuspehom SU monoterapije i metaboličkim sindromom dovela je visokostatistički značajnog poboljšanja svih ispitivanih parametara glikoregulacije, kao i znatnog smanjenja insulinske rezistencije, indeksa telesne mase, obima struka i triglicerida. Međutim, ciljne vrednosti glikemije i HbA_{1c} nisu postignute ni prema preporukama Američke dijabetološke asocijacije [18], kao ni prema ciljnim vrednostima za redukciju mikrovaskularnog i makrovaskularnog rizika našeg Nacionalnog vodiča [19]. Mogući razlog za nedovoljan uspeh ovog oblika terapije je taj što su kriterijumi za uvođenje metformina bili samo klinički parametri metaboličkog sindroma (visceralna gojaznost, dislipidemija i hipertenzija) nezavisno od stanja rezidualne beta ćelijske funkcije. Metformin je znatno popravio glikemiju našte, što je dovelo do znatnog smanjenja prosečne dnevne glikemije. Postprandijalna glikemija je takođe bila znatno niža, ali neprihvatljivo visoka za smanjenje vaskularnog rizika. Sličan uticaj ovog oblika kombinovane terapije na glikoregulaciju pokazala je *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) na 591 pacijenata sa suboptimalnom glikemijskom kontrolom na maksimalnoj dozi SU preparata [20]. Ovaj vid kombinovane terapije u našoj ispitivanoj grupi povoljno je delovao na ukupni kardio-metabolički rizik smanjenjem telesne mase, obima struka, nivoa triglicerida i insulinske rezistencije. Vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska bile su niže, ali ne na nivou statističke značajnosti, dok se nivo HDL, LDL i ukupnog holesterola nije promenio. Povoljno dejstvo kombinovane terapije metformin plus gliburid na lipidni profil pokazala je velika studija Dailey i saradnici [21]. Abbasi i saradnici [22] pokazali su da metformin i kao monoterapija i u kombinaciji sa sulfonilurejom povoljno deluje na multiple kar-

Tabela 1. Uticaj kombinovane terapije sulfonilurea + metformin na klinička obeležja metaboličkog sindroma i insulinsku sekreciju
Table 1. The effects of sulfonilurea + metformin therapy on clinical features of the metabolic syndrome and insulin secretion

Parametar/Parameters	1. mesec 1st month	6. mesec 6th month	P
Glikemija našte/Fasting glucosae (mmol/l)	10,6±2,3	7,9±2,6	< 0,01
Glikemija postprandijalno (mmol/l)	12,6±1,9	11,1±2,2	< 0,01
Postprandial glucosae (mmol/l)			
Glikozilirani hemoglobin (%)	8,8±1,0	6,8±1,1	< 0,01
Glycosylated hemoglobin (%)			
Indeks telesne mase (kg/m ²)	27,8 ± 4,4	26,7±4,3	< 0,01
Body mass index (kg/m ²)			
Obim struka/Waist circumference (cm)			
Žene/Women	88,5±6,2	87,2±5,7	< 0,01
Muškarci/Men	101,4±7,9	99,7±7,3	< 0,01
Sistolni pritisak/Systolic pressure (mmHg)	146,7±16,5	143,0±12,1	b-z
Dijastolni pritisak/Diastolic pressure (mmHg)	92,0±9,9	88,7±8,6	b-z
Ukupni holesterol/Total cholesterol (mmol/l)	6,5±1,7	6,2±1,0	b-z
LDL (mmol/l)	4,3±0,9	4,2±0,8	b-z
HDL (mmol/l)	0,9±0,4	1,0±0,5	b-z
Trigliceridi/Triglycerides (mmol/l)	3,4±1,6	2,5±0,4	< 0,01
Insulin našte/Fasting insulin (mU/l)	17,49±9,31	16,62±11,14	b-z
C- peptid našte/Fasting C- peptide (nmol/l)	0,94±0,54	0,88±0,59	b-z
C-peptid postprandijalno (nmol/l)			
Postprandial C- peptide (nmol/l)	2,08±1,59	1,95±1,44	b-z
HOMA B (%)	55,1±51,4	87,9±135,4	b-z
HOMA R	7,0±2,7	5,2±3,2	<0,01

diovaskularne faktore rizika smanjenjem nivoa triglicerida i vaskularnih adhezivnih molekula. U velikoj studiji *Diabetes Prevention Program Research Group* na 3234 ispitanika [23] sa predijabetesom primena metformina u monoterapiji dovela je do znatnog smanjenja insulinske rezistencije, obima struka, odnosa struk-kuk, indeksa telesne mase, C-reaktivnog proteina i fibrinogena. Vitale i saradnici [24] našli su znatno smanjenje insulinske rezistencije i poboljšanje endotelne zavisne vazodilatacije primenom metformina kod pacijenata sa metaboličkim sindromom. Wulfele i saradnici [25], kao i Kantola i saradnici [26] nisu našli značajan uticaj metformina na arterijski pritisak. U UKPDS studiji primena kombinovane terapije SU+MET nije dovela do statistički značajne promene telesne mase, lipidnog statusa ni arterijskog pritiska [20]. Moguće je da je na uočeno značajnije poboljšanje parametara metaboličkog sindroma u našoj grupi uticalo i znatno poboljšanje edukacije naših pacijenata, kao i bolje poznavanje prirode bolesti na češćim ambulantnim kontrolama u odnosu na period pre započinjanja terapije. Naročiti uticaj na promenu loših navika u ishrani sigurno je imalo i sprovođenje samokontrole glikemije kod svih ispitanika. Naime, pre početaka lečenja samo 12 pacijenta u ovoj grupi provodilo je samokontrolu glikemije u kućnim uslovima. Kombinovana terapija u našoj studiji dovela je do znatnog pada insulinske rezistencije, merenog HOMA R indeksom. Ovaj indeks numerički izražava hepatičku i perifernu insulinsku rezistenciju. U studiji Mathera i saradnika [27] primena metformina kao monoterapija dovela je do smanjenja HOMA R za 32%. Slične rezultate postigli smo i našoj studiji. Nema

mnogo podataka o uticaju kombinovane terapije SU + MET na beta ćelijsku sekreciju. U našoj studiji nivoi insulina i C-peptida naše i posle test obroka bili su niži nakon šestomesečne primene kombinovane terapije, ali ne statistički značajno, što je posledica poznatog dejstva metformina na smanjenje hiperinsulinemije [28]. HOMA B je bio viši, ali ne statistički značajno. Kako on izražava bazalnu insulinsku sekreciju, ne može se koristiti za tumačenje preostale rezerve beta ćelije, niti za ispitivanje postprandijalnog odgovora. *In vitro* studije su pokazale protektivno dejstvo metformina na beta ćelijsku funkciju, što je prvenstveno posledica smanjene lipotoksičnosti usled dejstva metformina na sniženje nivoa slobodnih masnih kiselina i triglicerida [29]. Protektivno dejstvo metformina i promene životnog stila na beta ćelijsku funkciju pokazale su i velike kliničke studije [30]. Metformin je zajedno sa promenom načina života danas prvi lek u algoritmu lečenja dijabetesa tip 2 [31]. U našu studiju regrutovani su pacijenti iz primarne zdravstvene zaštite, gde je još uvek SU često lek pr-

vog izbora. Prema najnovijim preporukama Američke dijabetološke asocijacije i Evropskog udruženja za dijabetes, pored bazalnog insulina, SU su lekovi izbora kod neuspeha monoterapije metforminom u lečenju dijabetesa tipa 2, zbog niske cene i dobre efikasnosti [30]. Njihovi najčešći neželjeni efekti su hipoglikemije i porast u težini. Naša studija je pokazala da kombinacija metformin sa sulfonilurejom smanjuje neželjene efekte sulfonilureje, znatno popravlja glikoregulaciju i neke parametre metaboličkog sindroma.

Zaključak

Kombinovana terapija metformin plus sulfonilurea u dijabetesu tipa 2 sa metaboličkim sindromom ostvarila je povoljno dejstvo na kardiometabolički rizik, poboljšanjem glikoregulacije, smanjenjem indeksa telesne mase, obima struka, triglicerida i insulinske rezistencije. Nivo arterijskog pritiska, holesterola i njegovih frakcija, kao i nivo rezidualne insulinske sekrecije ostao je nepromenjen.

Literatura

1. Novoa FJ, Boronat M, Saavedra P, Diaz-Cremades JM, Varrillas VF, La Roche F, et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation: the Telde Study. *Diabetes Care* 2005;28:2388-93.
2. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP) defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 year and older. *Diabetes* 2003;52(5):1210-4.
3. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
4. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251-7.
5. Stokić E, Đerić M, Radak Đ. Endotelna disfunkcija u dijabetesu. *Med Pregl* 2005;58(9-10):459-64.
6. Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P, editors. Metformin: the gold standard. Chichester: John Wiley and Sons; 2007.
7. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(7):2074-81.
8. Ohira M, Myashita J, Murano T, Watanabe F, Shiari K. Metformin promotes induction of lipoprotein lipase in skeletal muscle through activation of adenosine monophosphate: activated protein kinase. *Metabolism* 2009;58(10):1408-14.
9. Gunton JE, Delhanty PJD, Takahashi S-I, Baxter RC. Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1323-32.
10. Ikeda T, Iwata K, Murakami H. Inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption in the perfused rat intestine. *Biochem Pharmacol* 2000;59:887-90.
11. Klein J, Westphal S, Kraus D, Meier B, Perwitz N, Ott V, et al. Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signalling pathway in brown adipocytes. *J Endocrinol* 2004;183:299-307.
12. Kim YW, Kim JY, Park YH, Park SY, Won KC, Choi KH, et al. Metformin restores leptin sensitivity in high-fat-fed obese rats with leptin resistance. *Diabetes* 2006;55:716-24.
13. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Bets D, Wulffélé MG, Teerlink T, et al. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med* 2005;257:100-9.
14. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF; 2005.
15. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1197-202.
16. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:S4-S36.
19. Lalić NM, Pantelinac P, Milovanović V. Diabetes therapy. In: Radna grupa za dijabetes, editors. National guidance in clinical practice: Diabetes mellitus (in Serbian). Beograd: Narodna biblioteka Srbije; 2002. p. 11-38.
20. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea treated type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study group. *Diabetes Care* 1998;21(1):87-92.

21. Dailey GE 3rd, Mohideen P, Fiedorek FT. Lipid effects of glyburide/metformin tablets in patients with type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control and dyslipidemia in an open-label extension study. *Clin Ther.* 2002;24(9):1426-38.

22. Abbasi F, Chu JW, McLaughlin T, Lamendola C, Leary ET, Reaven GM. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2004;53(2):159-64.

23. The Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005;54(5):1566-72.

24. Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A, Fini M, Volterani M, Rosano GMC. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;258(3):250-6.

25. Wulfele MG, Kooy A, Leher P, Bet SD, Donker AJ, Stehnowwer CD. Does metformin decrease blood pressure in patients with type 2 diabetes intensively treated with insulin? *Diabetic Med* 2005;22(7):S07-13.

26. Kantola I, Rouru J, Malminiemi K, Arkkila P, Korhonen K, Rantanen S, et al. Effects of metformin on blood pressure: a

study in obese non-diabetic patients with hypertension. *Clin Drug Invest* 2002;22(6):347-54.

27. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(5):1344-50.

28. Banaszewska B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1266-72.

29. Lupi R, Del Guerra S, Fierabracci V, Marselli L, Novelli M, Patanè G, et al. Lipotoxicity in human pancreatic islets and the protective effect of metformin. *Diabetes* 2002;51:S134-7.

30. Lachin JM, Christophi CA, Edelstein SL, Ehrmann DA, Hamman RF, Kahn SE, et al. Factors associated with diabetes onset during metformin versus placebo therapy in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2006;56(4):1153-9.

31. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Ferrannini E, Holman RR, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: 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* 2009;52:17-30.

Summary

Introduction

Insulin resistance is a well-known leading factor in the development of metabolic syndrome.

The aim of this study was to evaluate metabolic effects of metformin added to sulfonylurea in unsuccessfully treated type 2 diabetic patients with metabolic syndrome.

Material and methods

A group of thirty subjects, with type 2 diabetes, secondary sulfonylurea failure and metabolic syndrome were administered the combined therapy of sulfonylurea plus metformin for six months. Metformin 2000 mg/d was added to previously used sulfonylurea agent in maximum daily dose. Antihypertensive and hypolipemic therapy was not changed. The following parameters were assessed at the beginning and after six months of therapy: glycemic control, body mass index, waist circumference, blood pressure, triglycerides, total cholesterol and its fractions, homeostatic models for evaluation

of insulin resistance and secretion (HOMA R, HOMA B) and C-peptide.

Results

Glycemic control was significantly improved after six months of the combined therapy: (fasting 7.89 vs. 10.61 mmol/l, $p < 0.01$; postprandial 11.12 vs. 12.61 mmol/l, $p < 0.01$, $p < 0.01$; glycosylated hemoglobin 6.81 vs. 8.83%, $p < 0.01$). The body mass index and waist circumference were significantly lower (26.7 vs. 27.8 kg/m², $p < 0.01$ and 99.7 vs. 101.4 cm for men, $p < 0.01$; 87.2 vs. 88.5 for women, $p < 0.01$). Fasting plasma triglycerides decreased from 3.37 to 2.45 mmol/l ($p < 0.001$) and HOMA R from 7.04 to 5.23 ($p < 0.001$). No treatment effects were observed on blood pressure, cholesterol, and residual insulin secretion.

Conclusion

Administration of metformin in type 2 diabetes with metabolic syndrome decreased cardiovascular risk factors by reducing glycemia, triglycerides, BMI, central obesity and insulin resistance.

Key words: Metformin; Sulfonylurea Compounds; Metabolic Syndrome X; Diabetes Mellitus, Type 2; Drug Therapy, Combination

Rad je primljen 24. VIII 2009.

Prihvaćen za štampu 15. XII 2009.

BIBLID.0025-8105(2010):LXIII:9-10:611-615.