

Assessment of the effect of Metformin on the plasma LDL-C levels at T2DM patients

Dr. Rana Makhous*
Dr. Younes Kabalan**
Roula Youssef***

(Received 31 / 5 / 2023. Accepted 22 / 8 / 2023)

□ ABSTRACT □

Type 2 diabetes is a chronic and progressive metabolic disease, associated with a significantly high risk of early atherosclerotic coronary heart disease. It is believed that the basic relation between diabetes and heart problems is due to Lipid disturbances (diabetic dyslipidemia). There are many evidences about the effect of metformin on blood lipids in addition to being a hypoglycemic agent. This study aimed to evaluate the effect of metformin on LDL-Cholesterol in patients with T2DM. The Multicenter Comparative (Before- After) Study was conducted at Al-Mouwasat and Al-Assad University Hospitals in addition to Al-Zahira Comprehensive Clinics Center in Damascus-Syria. The study included 56 patients (28 newly diagnosed with T2DM and 28 with pre-diabetes) who received metformin treatment. LDL-C values were measured before and three months after taking treatment. At the end of the study, there was a statistically significant decrease in LDL-C levels after treatment with metformin, P-value = 0.0001, and the percentage of decrease was estimated at 9.61%, but this effect wasn't dose-dependent. We noticed that metformin's ability to lower plasma LDL-C levels was not directly related to its ability to lower blood's glucose. Our study showed that metformin has a good positive effect on a risk indicator of atherosclerotic heart disease, which is LDL-C in patients with T2DM.

Keywords: Diabetes Mellitus type2, Diabetic Dyslipidemia, Metformin, LDL-C.

Copyright



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

*Professor- Faculty of Pharmacy- Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Professor- Faculty of Medicine- Damascus University, Lattakia, Syria.

***Student at master degree- Faculty of Pharmacy- Tishreen University, Lattakia, Syria.

تقييم تأثير الميتفورمين على مستويات كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة لدى مرضى السكري نمط 2

د. رنا ماخوس*

د. يونس قبيلان**

رولا يوسف***

(تاريخ الإيداع 31 / 5 / 2023. قبل للنشر في 22 / 8 / 2023)

□ ملخص □

بعد الداء السكري نمط 2 مرضاً استقلابياً مزمناً ومتربحاً، يترافق مع خطورة مرتفعة وملحوظة للإصابة بالمرض القلبي الإكليلي العصيدي المبكر، ويعتقد أن الرباط الأساسي بين الداء السكري والمشاكل القلبية يعود للاضطرابات في صيغة شحوم الدم (اضطراب الشحوم السكري). هناك أدلة تثبت تأثير الميتفورمين الإيجابي على شحوم الدم بالإضافة لكونه عامل خافض لسكر الدم. تهدف هذه الدراسة لتقييم تأثير الميتفورمين على كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL-C لدى مرضى T2DM. تم إجراء دراسة مقارنة قبل وبعد (Before- After Study) متعددة المراكز في مشفى المواساة والأسد الجامعيين بالإضافة لمركز العيادات الشاملة في الزاهرة في دمشق- سوريا. شملت الدراسة 56 مريضاً (28 منهم مشخصين حديثاً بـ T2DM و 28 منهم ما قبل سكري)، تلقوا العلاج بالميتفورمين، تم قياس قيم LDL-C لديهم قبل البدء بالعلاج وبعده بثلاثة أشهر، بعد انقضاء فترة الدراسة كان هناك انخفاض هام إحصائياً في مستويات LDL-C بعد المعالجة بالميتفورمين ($P\text{-value}=0.0001$) وقدّرت نسبة الانخفاض بـ 9.61%، لم نجد هذا التأثير معتمد على الجرعة، ولاحظنا أن قدرة الميتفورمين في خفض مستويات LDL-C لم تكن مرتبطة بشكل مباشر بقدرته على خفض مستويات غلوكوز الدم. أظهرت دراستنا أن للميتفورمين تأثير إيجابي جيد على مشعر خطير للإصابة بالأمراض القلبية التصلبية وهو LDL-C عند مرضى T2DM.

الكلمات المفتاحية: الداء السكري نمط 2، اضطراب الشحوم السكري، الميتفورمين، كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة.

حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص



CC BY-NC-SA 04

*مدرس - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

**أستاذ - كلية الطب - جامعة دمشق - اللاذقية - سورية.

*** طالب ماجستير - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

يُصَفِّ الداءُ السَّكْرِيُّ بمجموعة من الاضطرابات الاستقلابية المزمنة المترقبة، ويتميز بارتفاع سكر الدم الذي يسبب على المدى الطويل مضاعفات وعائية عصبية تؤدي لتفاقم المرض والوفاة(1). وُجِدَ أنَّ المرضى السكريين يتضاعف لديهم خطورة الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية(CVD) Cardiovascular Diseases مقارنة بأولئك اللاسكريين(2). وقد أشارت دراسات عديدة أن سبب تطور المضاعفات القلبية عند مرضى السكري هو وجود عامل خطورة مهم كاضطراب شحوم الدم(3). حيث يزيد اضطراب شحوم الدم خطورة الإصابة بالأمراض القلبية بمعدل ضعفين الى 4 أضعافاً عند المرضى السكريين(4). يعود الخلل الحاصل في شحوم الدم لدى مرضى السكري نمط 2 Type 2 Diabetes Mellitus(T2DM) لعدة عوامل يساهم فيها النسيج الشحمي ومقاومة الأنسولين والالتهاب وعوامل أخرى، ويتميز هذا الخلل بانخفاض High density lipoprotein- Cholesterol(HDL-C) وارتفاع Triglycerides(TG) أما بالنسبة لـ Low density lipoprotein-Cholesterol(LDL-C) عادة ما تكون مرتفعة باعتدال (5) (6). يلعب LDL-C دوراً سببياً مباشراً في الآلية المرضية للأمراض القلبية الوعائية العصيدية Atherosclerotic Cardiovascular Diseases(ASCVD) حيث تزداد الخطورة بارتفاع قيم LDL-C في الدم، مما جعله الهدف الأول في توصيات الممارسة السريرية لإنقاذ مستوياته(7).

يعد الميتفورمين مع تعديل نمط الحياة الخط الأول في تدبير الداء السكري حسب الجمعية الأمريكية للسكري American Diabetes Association(ADA) بمفرده أو بالمشاركة مع دواء آخر(8). ويعود أصله لنبات المدرة المخزنية، حيث اكتشف تأثيره الخافض لسكر الدم منذ عدة عقود وأصبح من أكثر الأدوية الموصوفة لهذا الغرض مع إمكانية استخدامه في تطبيقات علاجية أخرى بعد إثبات فوائده القلبية الوعائية في عام 1998 (9). يثبط الميتفورمين استحداث الجلوكوز في الكبد بعدة آليات، واقترح مؤخراً تثبيطه لأنزيم منقذري يدعى "نازعة هيدروجين الغليسرول ثلاثي الفوسفات" Glycerophosphate dehydrogenase (GPDase) (10). فضلاً عن زيادة حساسية الخلايا للإنسولين في النسيج المحيطة بالعضلات الهيكلية(11) وتعديل محتوى الأمعاء من الفلورا الذي يحسن تحمل السكر(12).

أثبتت العديد من الدراسات التأثير الجيد والمفيد للميتفورمين على صيغة شحوم الدم، فقد لوحظ انخفاض للشحوم الثلاثية TG والكوليسترول الكلي TC وارتفاع HDL-C(13)(14). أما بالنسبة لكوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL-C مازالت نتائج الدراسات متناقضة حول ماهية تأثير الميتفورمين عليه لذا كان لابد من إجراء هذه الدراسة للتقصي عن هذا التأثير غير المحسوم بعد.

أهمية البحث وأهدافه:

الهدف: تقييم تأثير الميتفورمين على مستويات LDL-C الدموية عند المرضى المعالجين بهذا الدواء بدون أية مؤثرات أخرى (أمراض مرافقة أو أدوية) في ظل التناقضات في نتائج الدراسات والأبحاث. الأهمية: نظراً لكون LDL-C من عوامل الخطورة الهامة للأمراض القلبية الوعائية، فإن إثبات قدرة الميتفورمين على تخفيض هذا المعلم، سوف يعطي هذا الدواء خصائص إضافية في الوقاية من مضاعفات الداء السَّكْرِيُّ أهمها «اضطراب شحوم الدم والحوادث القلبية الوعائية»

طرائق البحث ومواده:

تم تصميم دراسة مقارنة قبل وبعد العلاج (Before- After Study)، وقد أجريت في عدّة مراكز: مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى المواساة الجامعي ومركز العيادات الشاملة في منطقة الزاهرة في مدينة دمشق، وذلك في الفترة الممتدة من شهر تشرين الثاني لعام 2020 وحتى كانون أول من عام 2022، شملت دراستنا مرضى مشخّصين حديثاً بالداء السكري أو ما قبل سكري من كلا الجنسين بأعمار فوق 20 سنة، وقد استبعد المرضى المصابون بأمراض كفرط الكوليسترول العائلي أو قصور الغدة الدرقية أو أمراض مناعية وكبدية أو قصور كلوي وكذلك من يستخدم أدوية مثل خافضات الشحوم أو خافضات سكر أخرى أو حاجبات بيتا وغيرها.

تم الحصول على موافقة شفوية مستنيرة من كل مرشّح للمشاركة في الدراسة، وجمعت معلومات تتعلّق بالعمر والجنس والوزن والطول كما في الجدول (1). دُرِس تأثير الميتفورمين المعدّل لشحوم الدم من خلال قياس مستويات LDL-C في الدم حيث أجريت تحاليل دموية صباحية قبل البدء بالعلاج وبعده بثلاث أشهر واعتمدت قيم الخضاب السكري والسكر الصيامي لتقييم الإصابة بالداء السكري، ويظهر الجدول (1) الصفات البدنية للمرضى المشاركين في الدراسة.

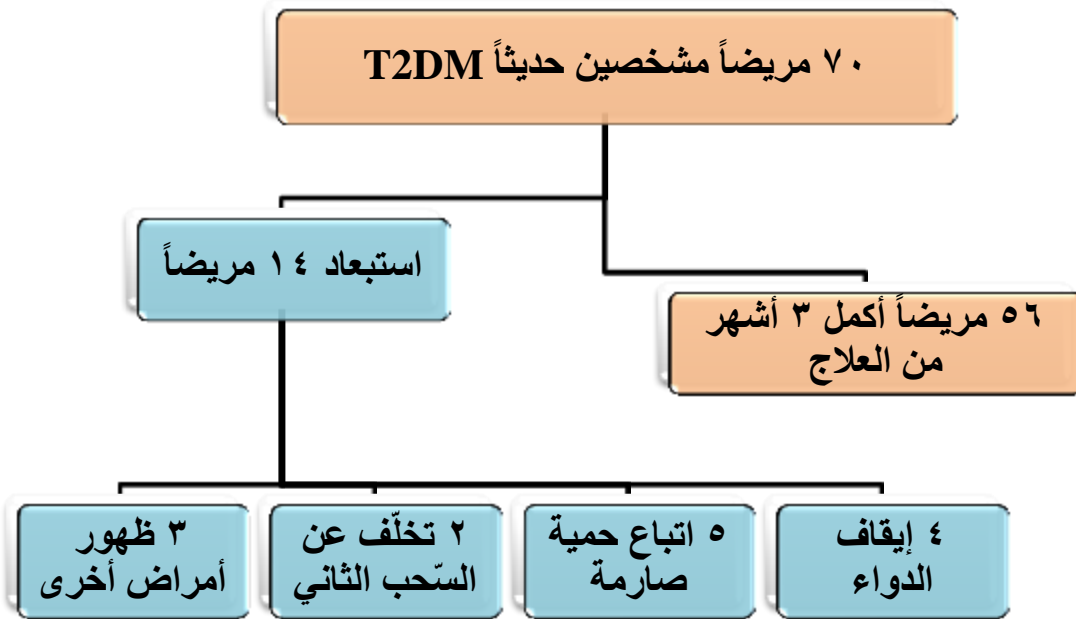
الجدول (1) الصفات البدنية للمرضى المشاركين قبل العلاج بالميتفورمين

المتغيرات	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المجال بين القيمة الصغرى والكبرى
العمر (سنة)	10.6 ± 49.73	71 - 23
الجنس (إناث)	43 (76.8%)	-
مشعر كتلة الجسم (كغ/م ²)	6.5 ± 32.50	50 - 24.7

استخدم جهاز DiaSys respons@910-Holzheim Germany لمعايرة LDL-C بطريقة أنزيمية لونية كميّة، أما الخضاب السكري فقد تمت مقايسته بجهاز i-CHROMATM الذي يعمل بتقنية الفلورة المناعية Fluorescence immunoassay technology. كما ودُرِسَت الفروقات بين متوسطات قيم LDL-C قبل وبعد العلاج بالاعتماد على الاختبار اللامعلمي Wilcoxon ، وكذلك استخدمنا معامل الارتباط Pearson Correlation لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية، واعتبرت النتائج ذات دلالة إحصائية عند $p < 0.05$. أجري التحليل الإحصائي بواسطة برنامج IBM SPSS statistics version 20.

النتائج:

تمّ قبول 70 مريضاً مؤهلاً للمشاركة في الدراسة لكن فيما بعد استبعد 14 فرداً لعدة أسباب: كظهور مشاكل صحية أخرى أو عدم الالتزام بالعلاج أو اتباع نظام صحي صارم. شملت الدراسة 56 مريضاً (50% مشخّصين حديثاً بالداء السكري حيث $HbA1c \geq 6.5\%$ والنصف الآخر ما قبل سكري $6.4\% - 5.7\%$) وفقاً للمعطيات المخبرية والفحص السريري من قبل أطباء الغدد والتغذية. بلغ متوسط العمر 49.73 سنة مع غلبة للإناث في العينة بنسبة Sex Ratio(F:M) = 3.3:1.



الشكل (1) عدد المشاركين في الدراسة وسبب الاستبعاد.

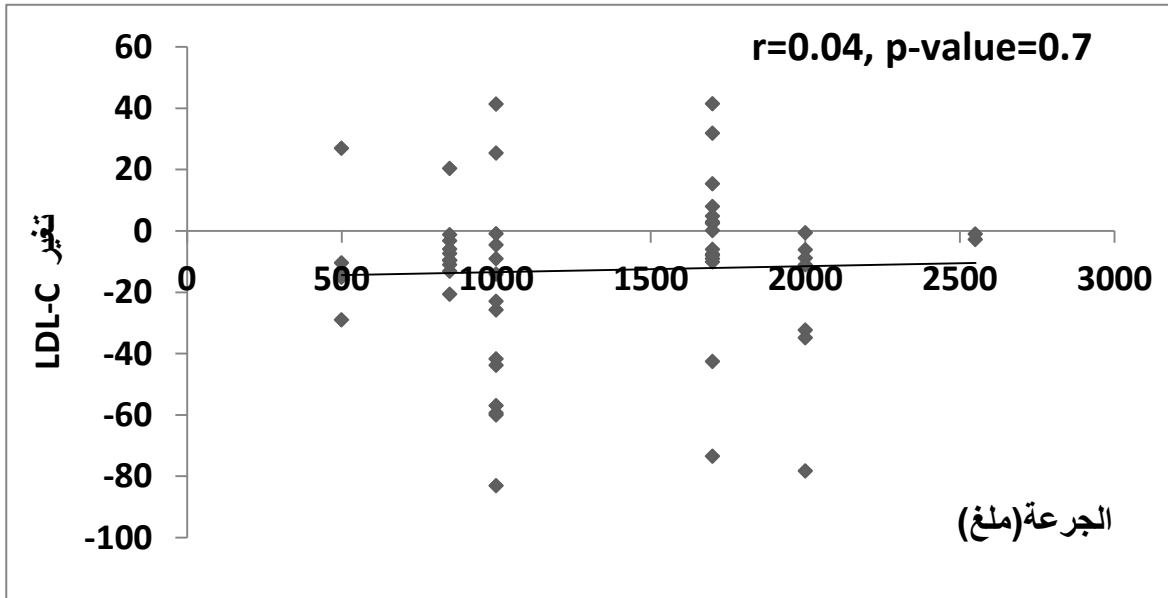
كانت قيم BMI قبل المعالجة بالميتفورمين بين $-24.7 - 50 \text{ كغ/م}^2 (32.50 \pm 6.5)$ لكن بعد المعالجة جاءت القيم بمجال $-23.14 - 49 \text{ كغ/م}^2 (31.93 \pm 6.7)$ وعند مقارنتهما لاحظنا اختلاف ذو دلالة إحصائية وانخفاض بمقدار 1.75% بعد تطبيق الدواء، بينما تراوحت قيم الخضاب الغلوكوزي للمرضى عند البدء $-5.7 - 12.6\%$ بمتوسط حسابي (1.1 ± 6.64) ، وقد انخفضت هذه القيم بما يعادل 9.18% بعد العلاج، أما فيما يتعلق بـ LDL-C فقد لاحظنا وجود اختلافات ذات دلالة إحصائية $P\text{-value} = 0.0001$ مما يشير لتأثير مفيد للميتفورمين على قيم LDL-C عند مجموعة الدراسة وكان مقدار الانخفاض الذي طرأ مساوٍ لـ 9.61% . كما في الجدول 2:

الجدول (2) يوضح المقارنة بين متوسطات القيم المدروسة قبل وبعد العلاج

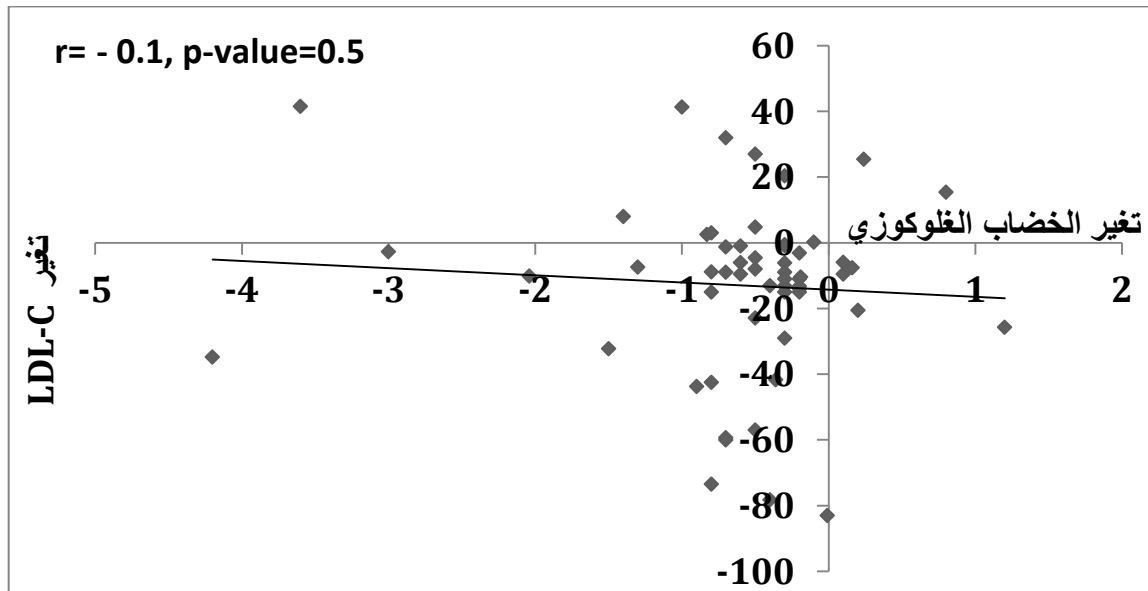
P-value	المتوسط \pm الانحراف المعياري		القيمة المدروسة
	بعد العلاج	قبل العلاج	
0.01*	6.7 ± 31.93	6.5 ± 32.50	BMI(Kg/m ²)
0.0001***	0.7 ± 6.03	1.1 ± 6.64	HbA1c%
0.0001***	43.6 ± 121.49	48.4 ± 134.42	LDL-C(mg/dl)

بالإضافة لدراسة علاقة مقدار التغير الحاصل في مستويات LDL-C والجرعة الدوائية الموصوفة من الميتفورمين، قمنا بتطبيق معامل الارتباط Pearson Correlation لمعرفة ما إذا كان هناك علاقة تربط بين تغيرات مستويات LDL-C وجرعة الميتفورمين الموصوفة للمرضى في عينة الدراسة، وقد لاحظنا أنه لا يوجد ارتباط مهم إحصائياً فيما بينهما وحصلنا على قيمة $P\text{-value} = 0.7 (P > 0.05)$ كما في الشكل (2).

- دراسة علاقة التغير الحاصل في مستويات LDL-C بتغير قيم الخضاب الغلوكوزي:
تم التحقق من الارتباط بين تغيرات LDL-C وتغيرات HbA1c باستخدام معامل الارتباط Pearson Correlation وتبين أنه لا يوجد ارتباط هام إحصائياً فيما بينهما وكانت ($P>0.05$) كما في الشكل (3).



الشكل (2) العلاقة ما بين تغيرات الـ LDL-C والجرعة لدى عينة البحث.



الشكل (3) يبين العلاقة ما بين تغيرات الـ LDL-C وتغير الخضاب الغلوكوزي لدى عينة البحث.

المناقشة:

أظهرت دراستنا تأثير جيد للميتفورمين على مستويات كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL-C بعد ثلاثة أشهر من العلاج الأحادي للمرضى المشخصين حديثاً بالداء السكري ومن لديهم استعداد للإصابة (ما قبل سكري)، مما يعكس قدرته في تصحيح اضطراب شحوم الدم الاستقلابي الناتج عن الداء السكري متفقين بذلك مع نتائج عدة دراسات سابقة.

يعد الداء السكري واضطراب شحوم الدم من عوامل الخطورة الهامة للإصابة القلبية الوعائية والتي تدعم بواسطة حلقة ارتفاع انسولين الدم- مقاومة الانسولين- اضطراب الشحوم (15). الميتفورمين دواء من زمرة البيغوانيدات وهو فعال وآمن وغير مكلف وقد يقلل من مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والوفاة عند مرضى T2DM (16).

لاحظنا انخفاض مشعر كتلة الجسم في عينة المشاركين بعد 3 أشهر من معالجتهم بالميتفورمين وربما يعود ذلك لقدرة الميتفورمين على تحسين الحساسية للانسولين، هناك أدلة قوية تؤكد ارتباط كسب الوزن (خاصة السمنة المركزية) بمقاومة الأنسولين (17). أفادت دراسة على خطوط خلوية معوية أن الميتفورمين يحرض على خسارة الوزن عن طريق زيادة التعبير عن عامل نمو تمايزي Growth differentiation factor 15 (GDF-15) (مسؤول عن النفور الذوقي) وإفرازه من الخلايا بالاعتماد على إحداث خلل وظيفي في المقدرات من خلال تثبيط نقل الالكترن واستهلاك الأوكسجين (18).

انخفضت قيم الخضاب الغلوكوزي لدى المرضى بعد العلاج بشكل معنوي وينسبة هامة إحصائياً $P\text{-value} = 0.0001$ ، فقد أكدت الدراسات أن الميتفورمين يخفض HbA1c بمقدار 1.5-2% والسكر الصيامي 60-80 ملغ/دل عندما يستخدم بشكل مفرد عند المرضى (1).

بسبب نقص تأثيرات الانسولين الحاصل في الداء السكري من النمط الثاني، فإن الشحوم في الأنسجة تتحلل وتفرز الحموض الدسمة الحرة للدوران الدموي فترتفع مستوياتها في الدم، كما وتنخفض فعالية أنزيم ليبوبروتين ليباز في الدم، كل تلك العوامل تؤدي في نهاية المطاف إلى زيادة مستويات البروتينات الشحمية الدموية (19)، وقد لاحظنا انخفاض هام لقيم LDL-C بعد تناول الدواء (تأثير إيجابي) عند نفس المرضى. تتوافق هذه النتيجة مع الدراسة الألمانية الحشديه Cohort Study عام 2015 التي انخفضت فيها مستويات LDL-C في المصل، حيث نسب الباحثون تأثير الميتفورمين الخافض لـ LDL-C لانخفاض فعالية الحموض الدسمة غير المشبعة Fatty acid desaturases (FADS) بواسطة الميتفورمين مما يؤدي إلى انخفاض مستويات الحموض الدسمة متعددة عدم الإشباع Polyunsaturated fatty acid (PUFA) ويعزز ذلك زيادة سيولة الغشاء وإعادة إصلاح مستقبلات LDL-C (20). وفي الهند بحث Sumanth Garimella وزملاؤه في عام 2016 عن دور الميتفورمين في تعديل صيغة شحوم الدم وأشارت النتائج إلى وجود فرق مهم بعد العلاج بالميتفورمين في مستويات شحوم الدم بعد 45 يوماً، بينما كانت تقريباً طبيعية بعد 90 يوماً، حيث انخفضت معدلات LDL-C و TG و TC و Very low-density lipoprotein (VLDL) بينما ارتفعت قيم HDL-C في الدم، وتوصل الباحثون لفكرة أن للميتفورمين قدرة على تصحيح مسار اضطراب شحوم الدم لدى السكريين (21). تعارضت نتائجنا مع ما توصل إليه الباحث Masahiro Ohira وزملاؤه في اليابان عام 2005، فقد انخفض TG بشكل مهم إلا أن LDL-C و TC و HDL-C لم تتغير مستوياتها في الدم (22). وفي دراسة إيرانية عشوائية مضبوطة randomized controlled trial عام 2007 لتحري فعالية الميتفورمين في تغيير صيغة الشحوم الدموية ومقاومة الانسولين لدى نساء يعانين من متلازمة المبيض متعدد الكيسات، وجد الباحثون أن

الميتفورمين سبب زيادة سويات HDL وخفض مستويات TG لكن لم تتغير قيم LDL-C بين المجموعتين بعد ثلاثة أشهر من العلاج (لم يكن هناك فرق مهم)(23).

عند دراسة العلاقة بين تغيرات LDL-C والجرعة لم نلاحظ أية فائدة تذكر على سويات LDL-C بعد رفع الجرعة مقترحين بذلك طرق أخرى غير مباشرة وغير معتمدة على الجرعة يؤثر فيها الميتفورمين على سير اضطراب شحوم الدم عند مرضى السكري. تتفق هذه المخرجات مع الدراسة الحشديّة Cohort التي أجريت على أفراد مشخصين لديهم حديثاً الداء السكري نمط 2 لتقييم تأثير الميتفورمين بعد 12 شهراً على صيغة شحوم الدم، حيث وجد الباحثون أن قيم LDL-C انخفضت بشكل هام بعد 6 أشهر من العلاج (من 111 ملغ/دل إلى 102 ملغ/دل) إلا أن هذا الانخفاض لم يكن معتمد على الجرعة، وكان مقدار التحسن في شحوم الدم متشابهاً تقريباً بين المشاركين الذين تناولوا جرعة 1000 ملغ و 1500 ملغ و 2000 ملغ باليوم(3).

لم نجد أية علاقة تربط بين تغير LDL-C بتغير قيم الخضاب الغلوكوزي بعد تلقي العلاج بالميتفورمين، ربما يعزى ذلك لكون الميتفورمين يؤثر في صيغة شحوم الدم بآلية تختلف عن تأثيره الخافض لسكر الدم وتعديل مقاومة الأنسولين. بمعنى آخر فإن تخفيضه لـ LDL-C لم يكن مرتبط بشكل مباشر بقدرته على خفض غلوكوز الدم، قام الباحث Prasetyorini ورفاقه عام 2021 بدراسة العلاقة التي قد تربط بين تغيرات قيم LDL-C و الخضاب الغلوكوزي وعند مقارنتهما بين مجموعتين من المرضى (مضبوطين وغير مضبوطين سكرياً) جاءت النتائج بعدم وجود ارتباط ذو أهمية معنوية بين LDL-C و HbA1c عند مرضى T2DM (24).

تختلف دراستنا عن باقي الأبحاث باستبعاد من اتبعوا نظام صحي صارم، فضلاً عن معايير الاستبعاد الكثيرة التي ربما تؤثر في إيجاد العلاقة بين الدواء والمتغيرات المختلفة، كما وقد تلقى المشاركون المتابعة بنفس المركز الطبي طيلة الدراسة ووجدنا طريقة المعايرة وكذلك الشركة المصنعة للمادة الدوائية للتغلب على ظهور اختلاف في نتائج التحاليل.

ظهرت العديد من المحدوديات في الدراسة كقلة المشاركين (صغر حجم العينة) بسبب جائحة فيروس كورونا -19 (COVID-19) التي أصابت البلاد خلال فترة الدراسة، وغلبة الإناث على الذكور في العينة وقد رجحنا ذلك لقلة التزام ومطواعة المرضى الذكور، وربما يفسر أيضاً بخوف وقلق النساء بشكل عام من البدانة الذي يحفزهن على مراجعة وتكرار زيارة العيادات الخارجية لقسم الغدد.

الاستنتاجات والتوصيات:

نستنتج من دراستنا أنّ للميتفورمين تأثيرات خافضة لـ BMI ولمستويات LDL-C لدى المرضى المشخصين حديثاً بالداء السكري أو ما قبل سكري.

كما أنّ صرف الميتفورمين سيمنح المريض فرصة إضافية وكافية لإطالة مدة بقاء LDL-C بمجاله الطبيعي في الدم، الأمر الذي من شأنه أن يؤخر مشاركة أدوية أخرى كخافضات الشحوم "الستاتينات" على الأقل في بداية التشخيص لنقص الحساسية للإسولين، وهذا ما سينعكس إيجاباً على نمط حياة المريض ويقلل العبء عليه من عدّة جوانب: أولاً: من حيث التأثيرات الجانبية والتداخلات الدوائية (وجود مضاد استقلاب لتناول خافضات الشحوم).

ثانياً: من حيث مطواعة المريض (أقل عدد ممكن من الأدوية)

ثالثاً: من حيث الجانب المادي

المقترحات والتوصيات:

1. ضرورة مراقبة مستويات الشحوم الدّميّة بعد تشخيص الدّاء السّكري أو ما قبل الدّاء السّكري.
2. إجراء دراسات أضخم لمراقبة صيغة شحوم الدّم عند مرضى سكري يعالجون بالميتفورمين، وبمجموعات دوائية أخرى خافضة لسكر الدّم.
3. نقترح إجراء المزيد من الدّراسات لفهم الآليّة الأدق لتأثير الميتفورمين على كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة الذي لطالما بقي موضع جدل لدى الباحثين.

Reference

1. Julie M. Sease, Blake EW. ENDOCRINOLOGIC DISORDERS: Diabetes Mellitus. In: pharmacotherapy principles and practice. 6th ed. McGraw Hill; 2022. p. 701–30.
2. Menke A et al. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. 2015;20910(10):1021–9.
3. Lin SH, Cheng PC, Tu S Te, Hsu SR, Cheng YC, Liu YH. Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A cohort study. PeerJ. 2018;2018(4):1–10.
4. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care. 2002;25(SUPPL. 1).
5. Bahiru E, Hsiao R, Phillipson D, Watson KE. Mechanisms and Treatment of Dyslipidemia in Diabetes. Curr Cardiol Rep. 2021;23(4).
6. Ang L, Cowdin N, Mizokami-Stout K, Pop-Busui R. Update on the management of diabetic neuropathy. Diabetes Spectr. 2018;31(3):224–33.
7. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. Endocr Rev. 2022;43(4):611–53.
8. Corcoran C JT. Metformin. StatPearls [Internet]; 2022.
9. Bailey CJ. Metformin: historical overview. Diabetologia. 2017;60(9):1566–76.
10. Lamoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. 2021;42(1):77–96.
11. Kristensen JM, Treebak JT, Schjerling P, Goodyear L, Wojtaszewski JFP. Two weeks of metformin treatment induces AMPK-dependent enhancement of insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. Am J Physiol - Endocrinol Metab. 2014;306(10):1099–109.
12. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. Nat Med [Internet]. 2017;23(7):850–8.
13. Gillani SW, Ghayed N, Roosta P, Seddigh P, Nasiri O. Effect of Metformin on Lipid Profiles of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta- analysis of Randomized Controlled Trials. J Pharm Bioall Sci 2021;1376-82 76. 2021;
14. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: Metformin Treatment in Persons at Risk for Diabetes Mellitus. Am J Med. 2008;121(2).
15. Wang K, Ahmadizar F. Lipids Abnormality and Type 2 Diabetes Mellitus: Causes and Consequences. Intech [Internet]. 2021;13.
16. Care D, Suppl SS. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 2022;45(January):S125–43.
17. Odeleye OE, De Courten M, Pettitt DJ, Ravussin E. Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children. Diabetes. 1997;46(8):1341–5.
18. Yang M, Darwish T, Larraufie P, Rimmington D, Cimino I, Goldspink DA, et al. Inhibition of mitochondrial function by metformin increases glucose uptake, glycolysis and GDF-15 release from intestinal cells. Sci Rep [Internet]. 2021;11(1):1–20.
19. Hall J. Textbook of Edical Physiology 13th edition [Internet]. phiadelphia: Elsevier; 2016.

20. Xu T, Brandmaier S, Messias AC, Herder C, Draisma HHM, Demirkan A, et al. Effects of metformin on metabolite profiles and LDL cholesterol in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1858–67.
21. Garimella S, V Seshayamma, Rao HJ, Kumar S, Kumar U, Saheb SH. Effect of Metformin on Lipid profile of type II Diabetes. *Int J Integr Med Sci*. 2016;3(11):449–53.
22. Ohira M, Miyashita Y, Ebisuno M, Saiki A, Endo K, Koide N, et al. Effect of metformin on serum lipoprotein lipase mass levels and LDL particle size in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(1):34–41.
23. Karimzadeh MA, Eftekhari M, Taheripanah R, Tayebi N, Sakhavat L, Zare F. The effect of administration of metformin on lipid profile changes and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertil Soc J*. 2007;12(3):174–8.
24. Prasetyorini T, Cindy, Salbiah. Correlation of HbA1c levels with Triglyceride, LDL and HDL levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Int J Sci Soc*. 2021;3(2):138–45.