

Kombinationsbehandling med insulin och metformin vid typ 2-diabetes

Förbättrar blodglukoskontroll och motverkar viktuppgång

Typ 2-diabetiker som får insulin har ofta dålig blodglukoskontroll och går upp i vikt. Dessa patienter kan ha betydande insulinresistens och kan behöva höga insulindoser. Tillägg av metformin till insulin används ibland för att förbättra blodglukosvärdet och för att motverka viktuppgång samt reducera insulindosen. Underlaget för sådan kombinationsbehandling förefaller rationellt, och en växande klinisk dokumentation stödjer detta sätt att använda metformin.

I Diabetolog Nytt lanserades 1997 ett förslag till handläggning av patienter med typ 2-diabetes som på grund av tablettsvikt övergår till insulinbehandling [1]. Med hänvisning till en finsk studie föreslogs kombination av insulin med metformin »om övervikt föreligger och kontraindikationer saknas». Det rekommenderades att i första hand ge medellångverkande insulin på kvällen strax före sänggåendet, så kallad bedtime-insulin, och att börja med en låg metformindos till kvällsmålet med påföljande dosökning vid behov.

Insulinbehandling vid typ 2-diabetes

Det är väl känt att typ 2-diabetiker som får insulin ofta har dålig blodglu-

Författare

LEIF SPARRE HERMANN

med dr, specialist i allmän internmedicin, knuten till Nätverk för läkemedelsepidemiologi (NEPI) samt medicinsk direktör, Meda AB, Göteborg; Meda AB har tidigare varit ombud för tillverkaren av Gluco-phage (metformin)

ARNE MELANDER

klinisk farmakolog, professor i läkemedelsepidemiologi, Lunds universitet, samhällsmedicinska institutionen, Malmö, chef för Nätverk för läkemedelsepidemiologi, Malmö.

koskontroll och går upp i vikt. Dessa patienter kan ha betydande insulinresistens och behöva höga insulindoser, något som accentuerar viktökning och innebär risk för hypoglykemi. Insulin kan administreras som monoterapi, vilket diskuterats i en aktuell svensk avhandling [2]. I jämförelse med sulfonureid (SU) förbättrades blodglukos inom insulingruppen i en randomiserad studie av äldre patienter med tablettsvikt. Studien visade för övrigt att insulinbehandling av äldre typ 2-diabetiker kan genomföras i primärvården. Optimal kontroll uppnåddes dock ej, och vikten ökade i genomsnitt 3 kg under ett år.

Det är vanligt att fortsätta med SU när insulin insätts på grund av tablettsvikt, vilket leder till en viss förbättring av glukoskontrollen samt reduktion av insulindosen [3]. Dock har det inte visats att denna behandlingsregim är bättre än en mer aggressiv insulinbehandling utan SU. För att SU ska ha effekt krävs en viss residualfunktion av β -cellerna; tillgängligheten av insulin i levern kan då ökas när insulinfrisättning stimuleras av sulfonureidet [4].

Metformin ökar direkt eller indirekt insulinkänsligheten [5] och erbjuder därmed ett rationellt alternativ till SU för kombinationsbehandling med insulin. Sådan kombinationsbehandling har använts sporadiskt vid såväl typ 1- som typ 2-diabetes. Det finns dokumentation för insulinsparande effekt av metformin vid typ 1-diabetes [6], men ändamålsenligheten vid denna diabetes-typ kan dock ifrågasättas av säkerhetsskäl (risk för laktat-ackumulation adderad till ketosbenägenhet).

Den kliniska dokumentationen för kombinationen insulin + metformin vid typ 2-diabetes är mindre omfattande, men har utökats under de senaste åren [6]. Även kombination av insulin med SU + metformin har testats med gott resultat [6]. Insulin kan också kombineras med akarbos.

Underlag för terapi med insulin + metformin vid typ 2-diabetes

Det är inte avsikten att i denna artikel systematiskt gå igenom dokumentationen för rubricerade behandling. Vår framställning begränsas till att diskutera

underlaget för behandlingen mot bakgrund av den kliniska effekten i publicerade kontrollerade studier [6].

Utgångspunkten för behandlingen är insulinbehovet hos många patienter med långvarig typ 2-diabetes. Insulin sätts in vid tablettsvikt med eller utan fortsättning av tablettbehandling. I vissa fall ges insulin snarast efter sekundär SU-svikt, men oftast har dock dessa patienter dessförinnan fått SU + metformin under viss tid. Sådan peroral kombinationsbehandling kan ha mycket bra effekt [7] och tidpunkten för start av insulin kan därför uppskjutas. Underlaget för att fortsätta med SU när insulin sätts in har nämnts ovan. Underlaget för att istället ge metformin som tillägg till insulin är att insulinkänsligheten härmed kan förbättras.

Även om detta inte har visats vid direkt mätning av insulinkänsligheten hos typ 2-diabetiker tyder reduktionen av insulindos samt sänkningen av plasmainsulinnivån i några studier [8, 9] härpå. En ökning av insulinkänsligheten vid tillägg av metformin till insulin har däremot visats (med clamp-teknik) hos type 1-diabetiker [10]. Vid minskning av insulinresistensen bryts en »ond cirkel»: insulinresistens → hyperinsulinemi → obesitas → insulinresistens, och en förbättring av glukoskontroll blir möjlig med lägre insulindoser.

Effekten av metformin på insulinresistensen

Metformin ökar insulinkänsligheten i levern och i perifera vävnader som muskulatur [5, 11]. Detta leder till hämning av leverns glukosutsläpp samt till ett ökat glukosupptag och ökad glukosmetabolism i muskelceller. Metformin verkar synergistiskt med insulin. Härutöver verkar det additivt till låga insulin-koncentrationer och har även insulinoberoende effekter [5, 12]. Metformin ökar insulinstimulerat glukosupptag via glukostransportören GLUT-4, men har även effekt på basalt, icke-stimulerat glukosupptag via GLUT-1. En hämning av oxidationen av fria fettsyror (FFA) bidrar till förbättring av glukosupptag och metabolism (samt till hämning av glukoneogenesis).

Metformins viktstabiliserande effekt

Tabell I. Kontrollerade kliniska studier av kombinationsbehandling med insulin och metformin vid typ 2-diabetes (för resultat, se artikeln). Förklaringar: INS = insulin, PLA = placebo, MET = metformin, SU = sulfonureid, r = randomiserad, db = dubbelblind, co = crossover, pg = parallella grupper, A = abstract, * = 96 inkluderat, ** = dubbelblind vad avser tablettbehandlingen, *** = patienter med maximal glipiziddos.

Referens	År	Kategori	Patienter			Design	Duration	Metformindos (g/dag)	Behandlingsgrupper/-period					
			Total	Metformin	Obesa				INS	INS+ PLA	INS+ MET	INS+ MET SU	INS+ SU	SU+ MET
Le Blanc [8]	1987	1	10	10	+/-	r, db, co	1 månad	2,55		X	X			
Gregorio [13]	1989	1	53	23	+/-	db, co	5 veckor	1,0		X	X			
Giugliano [9]	1993	1	50	27	+	r, db, pg	6 månader	1,7		X	X			
Golay [14]	1995	1	40	20	+	r, pg	2 veckor	1,7		X	X			
Robinson [15] (studie I/II)	1998	1	33 19/14	33 19/14	+	r, db, co	12 veckor	2,0 (I) 1,0-2,5 (II)		X	X			
Chow [16]	1995	2	53	17	-	r, pg	6 månader	1,5	X			X		
Yki-Järvinen [18]	1999	2	88*	42	+	r, db**, p	1 år	2,0	X		X	X	X	
Gardner [19] A	1995	2	42***	25	+/-	r, pg	52 veckor	1,5		X	X			
Schnack [20] A	1996	2	74	20	+/-	r, pg	6 månader	1,5	X		X		X	X
Van der Waal [21] A	1996	2	134	43	+/-	r, pg	26 veckor	1,7	X		X	X	X	
Mc Nulty [22] A	1996	2	60	30	+	r (?), pg	1-2 år	2,55			X		X	

[5, 11] bidrar till att begränsa den insulinresistens som följer med övervikt.

Hur interagerar metformin med insulin? Det föreligger såväl en synergi som en additiv effekt. Var dessa effekter utspelar sig på molekylär nivå är ej känt. In vitro-studier tyder på att det kan ske i insulinsignalkedjan efter insulinreceptorn men före insulinreceptorssubstratet IRS-1 [12]. En effekt på autofosforyleringen av insulinreceptorns β -subunit (tyrosinkinase) har påvisats [12]. Det har också föreslagits att metformin kan öka den transkapillära passagen av insulin och därmed göra insulin mer tillgängligt för målcellerna.

Metformins farmakologiska grundeffekt är ospecifik och utspelar sig i cellmembraner [5, 12]. Dessas viskositet (fluiditet) ändras med påföljande konformativa ändringar i proteiner och lipider, vilket i sin tur påverkar transportprocesser och metabolism. Resultatet av denna primära membran-effekt är beroende av patofysiologiska och regulatoriska processer [5]. Det är t ex väl känt att metformin inte sänker blodglukos hos icke-diabetiker. Däremot kan insulinresistens eventuellt förbättras hos patienter som ej har manifest diabetes [5].

Kliniska studier av insulin + metformin vid typ 2-diabetes

Allmänt. De kontrollerade studier som gjorts för att dokumentera effekten av kombinationsbehandling med insulin och metformin vid typ 2-diabetes sammanfattas i Tabell I. Studierna är av två kategorier vad angår inklusionskriterier. I kategori 1 inkluderades (obesa) patienter som behandlats med enbart insulin efter tablettsvikt utan att tillfredsställande glukoskontroll har uppnåtts. Dessa patienter fick i regel höga insulinindoser, gick upp i vikt och hade benägenhet till hypoglykemi. Metformin jämfördes med placebo som tillägg till

insulin i parallella grupper eller i crossover-design. Studierna var randomiserade och eventuellt dubbelblinda. Effekten avlästes i glukoskontroll, insulinindos (insulinsparande effekt) samt vikt och eventuellt andra kardiovaskulära riskfaktorer (lipider, blodtryck).

Patienterna i kategori 2 hade tablettsvikt men hade ännu ej behandlats med insulin. Hos dessa jämfördes insulin och insulin + metformin samt eventuellt andra behandlingar i parallella grupper efter randomisering (insulin + SU, insulin + SU + metformin, SU + metformin). Effekten värderades som i kategori 1. Behandlingsdurationen varierade (2 veckor-2 år) och metformindoserna var 1,0-2,5 dagligen.

Resultaten av dessa relativt få studier är förhållandevis konsistenta och visar att metformin som tilläggsbehandling till insulin förbättrar glukoskontroll, medför mindre insulinbehov och begränsar viktökning. Behandlingen tolereras väl och eventuellt kan lipider och blodtryck påverkas i positiv riktning.

Enskilda studier. En allmän sammanfattning ges i Tabell I med angivande av referens (se referenslistan). Det påpekas att vissa studier endast publicerats i abstractform (markerat med »A» efter referensnummer). En helt valid bedömning av dessa studier är inte möjlig i nuläget. Nedan redovisas några viktiga studier.

Den första omfattande kontrollerade undersökningen publicerades så sent som 1993 [9]. Studien faller i kategori 1 enligt ovan och omfattade 50 patienter som behandlats dubbelblint i 6 månader efter inställning (4 veckor) och randomisering till antingen metformin eller placebo. Betydande skillnader mellan grupperna noterades för glukoskontroll (mean daily glucose och HbA_{1c}), insulinindos, fasteinsulinnivå, lipider och blodtryck, dock ej för BMI. Toleransen

var god och ingen påverkan på laktat förekom. Skillnaderna mellan metformin- och placebogruppen var mer uttalade hos de patienter som hade den största blodglukossänkningen.

I en annan undersökning [8] fanns förutom lägre insulinindos i metforminperioden också en sänkning av insulin-nivån efter en testmåltid. Glukoskontrollen var oförändrad i denna studie, där patienterna före randomiseringen förbehandlats med kontinuerlig subkutan infusion av insulin. En tredje undersökning [13] visade förbättrad glukoskontroll endast hos patienter med övervikt ($BMI \geq 25$), dock utan samtidig ändring av insulinindos, insulin-nivå, vikt och lipider. En annan korttidsstudie [14] visade båda insulinsparande effekt och förbättrad glukoskontroll.

En aktuell publikation [15] redovisar resultat från två dubbelblinda crossover-studier samt dessa i kombination. Båda studierna tillhör kategori 1 enligt ovan och inkluderade patienter som redan fått insulin. Skillnaden var att patienterna i studie 2 fått insulin i kombination med metformin under minst ett år, varvid långtidseffekter kunde värderas. Behandlingsperioderna för metformin och placebo var 12 veckor vardera och genomfördes av 19 patienter i studie 1 och av 14 i studie 2.

Skillnaderna mellan behandlingarna (efter 12 veckor) var avsevärda vad gäller fasteplasmaglukos och HbA_{1c} (medeldifferens i totalanalysen var respektive 5,6 mmol/l och 2,0 procent) och dessutom fanns signifikanta skillnader för total- och LDL-kolesterol i studie 2 (och i totalanalysen), däremot inga skillnader i vikt, blodtryck, HDL-kolesterol eller triglycerider. I studie 1 var insulinindos relativt konstant medan den i studie 2 tenderade att öka under placeboperioden (för att motverka symptomgivande hyperglykemi).

En långtidsstudie på icke-obesa ki-

nesiska patienter i Hongkong [16] representerar kategori 2 enligt ovan. Av 100 inkluderade patienter med tablettsvikt exkluderades 45 efter en inledande 6-veckorsperiod med ökad fokus på kost och utbildning. Efter randomisering till antingen enbart insulin (medellångverkande + snabbinsulin två gånger dagligen) eller bedtime-insulin + fortsatt tablettbehandling (SU + metformin eller enbart SU) följde en inställningsperiod med stabilisering av insulinbehandlingen (maximalt 8 veckor) och en öppen behandlingsperiod på 6 månader, som 53 patienter genomförde.

Glukoskontroll (fasteplasmaglukos, fruktosamin, HbA_{1c}) förbättrades lika mycket i de två behandlingsgrupperna liksom total- och HDL-kolesterol. Triglycerider föll något i insulingruppen. Insulindosen var nästan fyra gånger så låg när tablettbehandlingen fortsattes, och viktökningen var mer än dubbelt så stor när patienterna fick enbart insulin. Patienternas välbefinnande (VAS-poäng) och livskvalitet var god, och en majoritet önskade fortsätta med behandlingen (fler i kombinationsgruppen).

Uppmärksammas finsk studie

Den finska studien som nämndes i inledningen och som refererades i Diabetolog Nytt 1997 [1], FINFAT-studien, har rönt stor uppmärksamhet när den presenterats i olika sammanhang under de senaste åren. I abstract från 1996 [17] redovisades resultat för 60 patienter i fyra parallella grupper efter 3 månaders behandling med bedtime-insulin + tillägg av antingen SU, metformin, SU + metformin eller en extra insulininjektion på morgonen. Patienterna hade tidigare behandlats endast med SU (kategori 2 enligt ovan). I studien användes glibenklamid, och studien var dubbelblind vad angår tablettbehandlingarna med användning av placebo-tabletter motsvarande metformin och glibenklamid.

Resultaten visade att bedtime-insulin + metformin sänkte HbA_{1c} lika effektivt som övriga behandlingar, men i motsats till dessa förhindrades den insulininducerade viktökningen. Resultaten efter ett års behandling av 88 patienter (96 inkluderade) har nyligen publicerats [18], och bekräftar effekten på vikten och visar dessutom störst HbA_{1c}-sänkning i insulin- + metformingruppen (9,7±0,4 → 7,2±0,2 procent, p <0,05 i förhållande till övriga grupper). I denna behandlingsgrupp rapporterades det minsta antalet fall av hypoglykemi trots relativt hög insulindos.

Vikten minskade med metformin jämfört med placebo i en studie från USA [19] där dessa behandlingar adderades till insulin hos patienter med

maximal glipiziddos (Tabell I). I en studie från Österrike [20] fanns den mest uttalade sänkning av HbA_{1c} och lipider i insulin- + metformingruppen (Tabell I). I en studie med samma behandlingsgrupper som i FINFAT-studien [21] fanns inga skillnader i vikt- eller midjehöftkvot mellan grupperna. Slutligen visar Tabell I en långtidsstudie [22] där 60 patienter med tablettsvikt fick insulin med tillägg av antingen metformin eller SU (gliclazid) i 1–2 år. Grupperna hade samma HbA_{1c}-sänkning men skillnaden i vikt var stor (insignifikant viktminskning i metformingruppen mot en ökning med 6 kg i SU-gruppen). Dessutom blev det mindre ofta hypoglykemi när insulin kombinerades med metformin.

Okontrollerade studier

Förutom de studier som redovisats ovan (Tabell I) finns ett antal okontrollerade studier av insulin + metformin som visat liknande resultat [6]. En intressant observation från Alabama, USA, är att patienter som insulinbehandlats i många fall kan återinsättas på tablettbehandling [23]. Metformin introducerades 1995 i USA, och fram till dess var den enda möjligheten vid SU-svikt att ge insulin. I Alabama-undersökningen fann man att 100 av 130 insulinbehandlade typ 2-diabetiker kunde övergå till peroral behandling med SU + metformin.

Endast i 17 fall var det nödvändigt att återuppta insulinbehandlingen (efter 2–16 månader), som då dock gavs tillsammans med SU + metformin eller enbart metformin. Den stora majoritet som fortsatte med peroral kombinationsbehandling utan insulin fick förbättrad glukoskontroll och gick ner i vikt. Studien har ännu ej publicerats i sin helhet. USA har traditionellt haft en mycket hög insulinförbrukning vid typ 2-diabetes, och sulfonureider har till nyligen varit den enda tillgängliga kategorin av perorala medel.

Klinisk tillämpning

Baserat på ovanstående underlag kan det anses rationellt att ge metformin som tillägg till insulin hos överviktiga insulinresistenta typ 2-diabetiker som behöver höga insulindoser. Det kan förväntas att glukoskontroll förbättras, insulindosen reduceras och viktuppgång hejdas. Eventuellt kan dessutom den kardiovaskulära riskprofilen förbättras. Hos patienter med tablettsvikt som ännu ej fått insulin erbjuder metformin ett alternativ till SU i kombination med insulin, men kan även kombineras med SU som tillägg till insulin.

Doseringen i kliniska studier ligger inom rekommenderat område (1,0–2,5 g dagligen). Optimal insulinregim i kombination med metformin har inte

definierats. Medellångverkande insulin före sänggåendet (bedtime-insulin) tycks vara ändamålsenligt och kan vid behov suppleras med snabbinsulin före måltid. Metformin kan även kombineras med insulin i utvalda fall av typ 1-diabetes. Officiella riktlinjer för insulin + metformin finns ej, och detta användningssätt av metformin är inte allmänt auktoriserat av nationella läkemedelsmyndigheter utom i vissa länder, bl a nyligen i USA. Med utökningen av den kliniska dokumentationen under senaste åren bör det vara möjligt att uppnå godkännande mer generellt.

Metformin som monoterapi hos överviktiga typ 2-diabetiker

Värdet av metformin som monoterapi hos överviktiga typ 2-diabetiker har styrkts genom resultaten av den stora randomiserade studien UKPDS [24]. Med en median behandlingstid på 10,7 år medförde metformin signifikanta riskreduktioner i diabetesrelaterade endpoints och mortalitet, och var inte förknippat med viktuppgång. I en selekterad undergrupp av patienter som primärt behandlats med SU gav tillägg av metformin – trots bättre blodglukossänkning – inte någon riskreduktion; tvärtom ökade mortalitetsrisken jämfört med enbart SU.

Det finns olika tänkbara förklaringar till detta från huvudresultatet avvikande fynd [25], och någon generell ändring av inställningen till kombinationsbehandling med SU och metformin har inte noterats. UKPDS-resultaten kan mycket väl leda till att det blir vanligare att kombinera metformin och insulin hos överviktiga patienter med insulinresistens, däremot knappast hos patienter som inte är överviktiga. Bland dessa finns ett flertal undergrupper, såsom olika insulinsekretoriska defekter och patienter med sent debuterande typ 1-diabetes (LADA), där det saknas erfarenhet av kombinationsbehandling.

Konklusion

Metformin kan kombineras med insulin vid typ 2-diabetes. Metformins effekt på insulinresistensen utgör ett rationellt underlag för sådan behandling, speciellt hos överviktiga patienter med höga insulindoser. En växande klinisk dokumentation visar förbättring av glukoskontroll, reduktion av insulindos samt motverkan av viktuppgång. Andra kardiovaskulära riskfaktorer (t ex lipider) kan eventuellt påverkas i positiv riktning. Behandlingen tolereras väl.

Referenser

1. Attvall S. Övergång till insulin vid tablettsvikt – ett förslag på handläggning. Diabetolog Nytt 1997; 3: 25-7.
2. Tovi J. Insulin treatment of elderly type 2

- diabetic patients [dissertation]. Stockholm Karolinska institutet, 1998.
3. Clauson P, Efendic S. Behandling av typ 2-diabetes. Viktigt med tidigare upptäckt av sekundärsvikt vid tablettbehandling. *Läkartidningen* 1999; 96: 176-81.
 4. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 737-54.
 5. Hermann LS. Clinical pharmacology of biguanides. In: Kuhlmann J, Puls W, eds. *Oral antidiabetics. Handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Springer Verlag, 1996: 373-407.
 6. Hermann LS. Combination therapy with insulin and metformin. *Endocrine Practice* 1998; 4: 404-12.
 7. Hermann LS. Metformin as monotherapy and combined with glibenclamide in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus [dissertation]. Lund University. Lund: Studentlitteratur, 1994.
 8. Leblanc H, Marre M, Billault B, Passa P. Intéret de l'association infusion souscutanée d'insuline et metformine chez 10 diabétique insulino-nécessitants obèses. *Diabetes Metab* 1987; 13: 613-7.
 9. Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, Minei A, Ceriello A, DeRosa N. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 107-12.
 10. Gin H, Messerschmitt C, Brottier E, Aubertin J. Metformin improved insulin resistance in type I, insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 1975; 34: 923-5.
 11. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Eng J Med* 1996; 334: 574-9.
 12. Wiernsperger N. Preclinical pharmacology of biguanides. In: Kuhlmann J, Puls W, eds. *Oral antidiabetics. Handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag, 1996: 305-58.
 13. Gregorio F, Ambrosi F, Angelici F, Cristallini S, Dini FL, Vespasiani G et al. Indice di massa corporea, lattato ematico ed efficacia terapeutica della metformina nel diabete di tipo II. *Medicina Riv EMI* 1989; 9: 200-4.
 14. Golay A, Guille-Dauphiné N, Fendel A, Juge C, Assal JP. The insulin-sparing effect of metformin in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11: S63-S67.
 15. Robinson AC, Burke J, Robinson S, Johnston DG, Elkeles RS. The effects of metformin on glycaemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with sub-optimal metabolic control. *Diabetes Care* 1998; 21: 701-5.
 16. Chow CC, Tsang LWW, Sorensen JP, Cockram CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycaemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 307-14.
 17. Yki-Järvinen H, Nikkilä K, Ryysy L, Tulkas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bed-time insulin regimens in NIDDM: Metformin prevents insulin-induced weight gain. *Diabetologia* 1996; 39 suppl 1: A33.
 18. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulkas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bed-time insulin regimens in patients with type 2-diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389-96.
 19. Gardner DW, Griffing GT, Hamdy O. Triple therapy of metformin, sulfonylurea, and insulin in type II diabetic. *J Investig Med* 1995; 43 suppl 3: 461A.
 20. Schnack C, Biesenbach G, Kacerovsky G, Mihaljevic R, Pecnik I, Pieber T et al. Evaluation of optimal therapy in type-2 diabetic patients insufficiently treated with sulfonylureas: The Austrian insulin intervention study. *Diabetologia* 1996; 39 suppl 1: A33.
 21. Van der Waal PS, Scheen A, vanGaal L, Schmitt H, Heine RJ and the SWIM Study Group. Efficacy of bedtime NPH insulin alone, as compared to combination with metformin and/or glipizide in NIDDM patients with secondary failure to oral hypoglycaemic agents. *Diabetes* 1996; 45 suppl 2: 286A.
 22. McNulty SJ, Mangnall M, Benbow SJ, Hardy KJ. Metformin versus gliclazide in combination with daily NPH insulin in poorly controlled Type 2 diabetic patients: 1-2 year follow-up data. *Diabet Med* 1998; 15 suppl 1: S9.
 23. Bell DSH. Reinitiation of oral hypoglycaemic therapy. The Alabama experience. In: Baylor College of Medicine, eds. *Proceedings of the combined insulin/oral agent therapy: Satellite symposium th the 1997 post-graduate meeting*. Houston, Texas, USA: Adis International, 1997: 29-33.
 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. Turner RC, Holman R, Stratton I. The UK prospective diabetes study (correspondence - authors reply). *Lancet* 1998; 352: 1932-4.

Se även medicinsk kommentar
i detta nummer.

Summary

Combining insulin with metformin in type II diabetes improves glycaemic control and prevents weight gain

Leif Sparre Hermann, Arne Melander

Läkartidningen 1999; 96: 5616-19.

Type II diabetes patients on insulin often show inadequate glycaemic control and weight gain. The rationale for adding metformin in these cases is that it can reduce insulin resistance. The present article reviews the growing body of clinical documentation supporting combination therapy, i.e. placebo-controlled studies in insulin-treated patients and controlled studies with reference therapies in patients not yet treated with insulin. These studies show improvement of glycaemic control and less weight gain. Insulin dosages can be reduced in both type II and type I diabetes. A combination of insulin and metformin is recommended especially for obese type II diabetes patients on high insulin doses.

Correspondence: Leif Sparre Hermann, Meda AB, Box 138, SE-401 22 Göteborg, Sweden. *E-mail:* leif.hermann@meda.se

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Priset är 55 kr.

Enligt min erfarenhet



Beställer härmed.....ex
av "Enligt min erfarenhet"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till LÄKARTIDNINGEN
Box 5603,
114 86 Stockholm

Eller faxa på faxnummer:
08-20 74 35