

---

# Tata laksana Metformin Diabetes Mellitus Tipe 2 pada Anak Dibandingkan dengan obat Anti Diabetes Oral yang lain

Aryana Diani, Aman B. Pulungan

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RS Dr Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Prevalens dan insidens diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) pada anak terus mengalami peningkatan di seluruh dunia. Data di Indonesia menunjukkan prevalens diabetes pada anak di daerah perkotaan Jakarta meningkat dari 1,7% pada tahun 1982 menjadi 5,7% pada tahun 1995, namun sayangnya tidak ada data lebih lanjut mengenai prevalens DMT2. Sampai saat ini, obat anti diabetik oral yang sudah disetujui penggunaannya pada anak oleh *Food and Drug Administration* (FDA) hanya metformin. Sedangkan obat anti diabetik oral golongan lain masih dalam perdebatan. Dari penelusuran literatur didapatkan bahwa secara umum mekanisme kerja obat-obat tersebut dalam mengontrol kadar gula darah yaitu dengan meningkatkan sekresi insulin seperti obat golongan sulfonilurea, menurunkan resistensi insulin seperti obat golongan biguanid dan menurunkan absorpsi glukosa *postprandial* seperti obat golongan inhibitor  $\alpha$ -glucosidase. Keberhasilan terapi dinilai berdasarkan kadar glukosa darah, kadar HbA1c, dan sindrom metabolik yang menyertainya seperti obesitas, hipertensi dan hiperlipidemia. Sampai saat ini belum ada data mengenai efektifitas dan keamanan penggunaan obat anti diabetik oral selain biguanid metformin. Uji klinis mengenai penggunaan obat-obatan anti diabetik oral selain metformin pada anak dengan DMT2 masih perlu dilakukan untuk dapat dijadikan suatu rekomendasi terapi. Selain mengontrol kadar gula darah, tata laksana DMT2 juga meliputi modifikasi gaya hidup dan mengatasi gejala sindrom metabolik yang menyertainya. (*Sari Pediatri* 2010;11(6):395-400).

**Kata kunci:** diabetes mellitus tipe 2, metformin, anak

**D**iabetes mellitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit multifaktorial yang terjadi akibat ketidakseimbangan antara sensitivitas dan sekresi insulin. Pada DMT2 kadar insulin

tidak cukup untuk mengatasi resistensi insulin perifer yang terjadi.<sup>1</sup> Prevalensi dan insidens DMT2 pada anak terus mengalami peningkatan di seluruh dunia. Studi di Arizona menunjukkan prevalensi DMT2 pada anak 2%-3% pada tahun 1987 dan meningkat menjadi 4%-5% pada tahun 1996.<sup>2</sup> Data di Indonesia menunjukkan prevalensi diabetes pada anak di daerah perkotaan Jakarta meningkat dari 1,7% pada

---

## Alamat korespondensi:

Dr. Aman B Pulungan, Sp.A(K). Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM Jl. Salemba 6 Jakarta. Telp/fax 021-3915712

tahun 1982 menjadi 5,7% pada tahun 1995, namun sayangnya tidak ada data lebih lanjut mengenai prevalensi DMT2.<sup>3</sup>

Terapi DMT2 meliputi edukasi kepada pasien dan keluarga, modifikasi gaya hidup, dan terapi medikamentosa. Sampai saat ini, obat anti diabetik oral yang sudah disetujui penggunaannya pada anak oleh *Food and Drug Administration* (FDA) hanya metformin, sedangkan obat anti diabetik oral golongan lain masih dalam perdebatan.<sup>4,5</sup> Tujuan terapi DMT2 secara keseluruhan adalah tercapainya kadar glukosa darah yang normal, penurunan berat badan pada pasien obesitas, pengendalian faktor-faktor komorbid seperti hipertensi, dislipidemia, nefropati, dan steatosis hepatic.<sup>6</sup>

## Kasus

Seorang anak laki-laki berusia 12 tahun datang ke poliklinik Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM atas rujukan dari dokter umum dengan keterangan diabetes mellitus (DM). Sejak 3 bulan sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluh sering mengantuk, nafsu makan meningkat, sering merasa haus, dan sering buang air kecil. Pasien berobat ke dokter umum setempat dan diberikan surat pengantar ke laboratorium. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan gula darah puasa 199 mg/dL, gula darah 2 jam *post-prandial* 225 mg/dL, urin reduksi +, urin reduksi *post-prandial* +2, HbA1c 11% (4-6), trigliserida 301 mg/dL (60-150), kolesterol total 208 mg/dL (150-200), HDL 37 mg/dL (30-75), LDL 111 mg/dL (66-178)., kemudian pasien dirujuk ke RSCM. Pasien mulai terlihat gemuk sejak usia 3 tahun. Ibu, kakek dan nenek pasien menderita DMT2 yang didiagnosis saat dewasa. Ibu pasien juga mengalami hiperkolesterolemia. Pasien adalah anak kedua dari dua bersaudara, berasal dari keluarga golongan sosial ekonomi menengah ke bawah. Riwayat kehamilan, persalinan, dan tumbuh kembang normal. Imunisasi dasar lengkap, asupan nutrisi kesan berlebihan.

Pada pemeriksaan fisis, pasien kompos mentis, tidak sesak maupun sianosis, berat badan 95 kg dan tinggi badan 165 cm dengan indeks massa tubuh (IMT) 34,9 (>P97 CDC NCHS 2000). Tanda vital berada dalam batas normal. Pada leher ditemukan adanya akantosis nigrikans. Status pubertas pasien saat itu sesuai dengan A2P4G4.

Saat itu ditegakkan diagnosis DMT2 dalam sindrom metabolik, obesitas, dan dislipidemia serta direncanakan

untuk rawat inap untuk eksplorasi dan edukasi lebih lanjut mengenai penyakitnya. Pasien mendapatkan terapi gliquidone (golongan sulfonilurea) 1x15 mg per oral dan direncanakan pemeriksaan laboratorium lengkap, edukasi modifikasi gaya hidup, dan diet. Saat perawatan hari pertama didapatkan kadar gula darah puasa 112 mg/dL (80-100), gula darah *postprandial* 228 mg/dL (<140), C-peptida 6,8 ng/nL (0,9-7,1), kolesterol total 141 mg/dL (110-230), LDL 80 mg/dL (<100), HDL 45 mg/dL ( $\geq$ 40), trigliserida 236 mg/dL (<150), (SGOT 46 mg/dL, SGPT 48 mg/dL, ureum 23 mg/dL, kreatinin 1 mg/dL, dan albumin 4,4 g/dL), urinalisis lengkap: Ph 5, berat jenis 1025, leukosit 0-5/LPB, eritrosit 0-1/LPB, protein positif 2, glukosa normal, keton negatif. Pasien dipulangkan pada hari perawatan kedua dan obat diganti menjadi metformin 2x500 mg per oral. Satu minggu pasca rawat pasien sudah tidak mengalami polidipsi, polifagi, poliuria dan bisa mengikuti anjuran diet yang diberikan. Kadar gula darah puasa 89 mg/dL dan gula darah 2 jam *post-prandial* 140 mg/dL. Pasien mendapat terapi metformin 2x500 mg po dan simvastatin 1x10 mg p.o, dan dianjurkan untuk modifikasi gaya hidup.

## Masalah klinis

Terapi medikamentosa DMT2 pada anak masih diperdebatkan. Sampai saat ini pengetahuan mengenai efektivitas dan efek jangka panjang obat-obat anti diabetik oral pada anak yang biasa digunakan pada pasien dewasa masih sedikit. Sejak tahun 1995 terdapat banyak obat anti diabetik oral yang telah disetujui penggunaannya oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk terapi DMT2 pada dewasa namun hanya satu dari obat-obat tersebut yang disetujui penggunaannya pada anak yaitu metformin. Berdasarkan hal tersebut diajukan pertanyaan klinis sebagai berikut: "Pada anak DMT2, apakah pemberian metformin dibandingkan dengan obat anti diabetik oral lain lebih efektif dalam hal mengontrol kadar gula darah dan memperbaiki gejala sindrom metabolik?"

## Metode penelusuran

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah klinis tersebut adalah dengan menelusuri pustaka secara *online* dengan menggunakan instrumen pencari *Pub-*

med, Highwire, Cochrane Library, Google, dan Yahoo. Kata kunci yang dipergunakan adalah “diabetes mellitus type 2 in children”, “metformin”, “sulfonylurea”, dan “acarbose” dengan menggunakan batasan, studi yang dilakukan pada manusia, publikasi bahasa Inggris, publikasi 20 tahun terakhir, anak usia 0-18 tahun, kata kunci terdapat pada judul atau abstrak, serta jenis publikasi berupa uji klinis, uji klinis terandomisasi, meta-analisis, dan *review*. Penelusuran lebih lanjut secara manual pada daftar pustaka yang relevan menghasilkan beberapa artikel di luar kurun waktu tersebut.

Dengan metode penelusuran, pada awalnya didapatkan 110 artikel yang memenuhi kriteria. Penelusuran lebih lanjut dilakukan secara manual pada daftar pustaka yang relevan. Setelah penelusuran judul dan abstrak artikel-artikel tersebut, didapatkan sebanyak 15 artikel yang relevan dengan masalah, terdiri dari tujuh artikel uji klinis acak terkontrol, tiga artikel kohort, dua artikel serial kasus, dan satu artikel *review*. *Levels of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence*.<sup>7</sup>

## Hasil penelusuran

Terdapat beberapa jenis obat anti diabetik oral untuk DMT2 yang biasa digunakan pada pasien dewasa. Secara umum mekanisme kerja obat-obat tersebut dalam mengontrol kadar gula darah dengan meningkatkan sekresi insulin dengan pemberian obat golongan sulfonilurea, menurunkan resistensi insulin dengan obat golongan biguanid dan menurunkan absorpsi glukosa *postprandial* dengan obat golongan inhibitor  $\alpha$ -glucosidase.<sup>8</sup>

## Biguanide

Efektivitas dan keamanan penggunaan biguanid metformin pada anak telah dilaporkan dalam beberapa studi. Mekanisme kerja metformin adalah menurunkan resistensi insulin.<sup>9</sup> Jones KL dkk<sup>10</sup> melakukan uji klinis acak terkontrol pada 82 subjek DMT2 usia 10-16 tahun selama 16 minggu. Pada akhir penelitian didapatkan subjek yang memakai metformin mengalami penurunan kadar gula darah puasa dan HbA1c secara signifikan sementara kelompok plasebo mengalami kenaikan (*level of evidence: 1b*).

Mekanisme kerja metformin yang dapat menurunkan resistensi insulin dibuktikan oleh Srinivasan S dkk<sup>11</sup> melalui penelitian uji klinis acak terkontrol pada 28 anak usia 9-18 tahun selama 6 bulan (*level of evidence: 1b*). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa dibandingkan dengan kelompok plasebo, metformin secara bermakna dapat menurunkan berat badan, IMT, jaringan lemak subkutis abdomen dan kadar insulin puasa.

Hal serupa juga ditunjukkan oleh Freemark M dkk<sup>12</sup> melalui studinya (*level of evidence: 1b*). Pada studi tersebut didapatkan bahwa metformin memberikan efek penurunan IMT, kadar leptin serum, kadar gula darah puasa, dan kadar insulin puasa lebih besar dibandingkan dengan kelompok plasebo. Metformin dapat ditoleransi dengan baik pada sebagian besar subjek dan tidak terdapat efek samping bermakna.

Penelitian yang dilakukan oleh Lustig RH dkk<sup>13</sup> (*level of evidence: 2b*), Burgert dkk<sup>14</sup> (*level of evidence: 1b*) dan Kay JP dkk<sup>15</sup> (*level of evidence: 1b*) menunjukkan bahwa dibandingkan dengan kelompok plasebo, kelompok dengan terapi metformin mengalami penurunan IMT dan jaringan lemak subkutis yang lebih besar dan kenaikan sensitivitas insulin dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Diabetes mellitus tipe 2 pada anak sering disertai dengan sindrom metabolik yang terdiri dari hipertensi, dislipidemia, obesitas, hiperglikemia, dan resistensi insulin. Mengenai hal ini terdapat dua studi yang meneliti peran metformin dalam tata laksana sindrom metabolik yaitu studi yang dilakukan oleh Harden KA dkk<sup>16</sup> dan Fu JF dkk.<sup>17</sup> Pada kedua studi tersebut tampak bahwa kelompok yang mendapatkan intervensi berupa modifikasi gaya hidup dan metformin mengalami penurunan IMT, tekanan darah sistolik dan diastolik, kadar gula darah *postprandial*, trigliserida, serta kolesterol yang bermakna dibandingkan dengan kelompok yang hanya dilakukan modifikasi gaya hidup. Selain itu metformin juga dapat pada seluruh subjek dan tidak didapatkan efek samping penggunaan metformin (*level of evidence: 1b*).<sup>16,17</sup>

## Sulfonilurea

Studi mengenai penggunaan sulfonilurea untuk DMT2 pada anak masih sangat terbatas. Gottschalk M dkk<sup>18</sup> melakukan suatu penelitian untuk membandingkan efektivitas dan keamanan antara

glimiperide (golongan sulfonilurea) dan metformin (*level of evidence: 1b*). Pada akhir penelitian didapatkan penurunan kadar HbA1c yang signifikan pada kedua kelompok baik kelompok yang mendapatkan glimepiride maupun kelompok yang mendapatkan metformin. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok dalam hal penurunan kadar HbA1c, kadar gula darah, kadar lipid serum atau kejadian hipoglikemia. Terdapat perbedaan bermakna pada perubahan IMT 0,26 kg/m<sup>2</sup> pada kelompok glimepiride dan -0,33 kg/m<sup>2</sup> pada kelompok metformin ( $p=0,003$ ). Rerata berat badan meningkat 1,97 kg pada kelompok glimepiride dan 0,55 kg pada kelompok metformin ( $p=0,005$ ). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa glimepiride dapat menurunkan kadar HbA1c seperti metformin dengan aman, namun terdapat efek peningkatan berat badan yang lebih besar.

### Inhibitor $\alpha$ -Glucosidase

Obat yang termasuk ke dalam golongan  $\alpha$ -glucosidase meliputi akarbose dan miglitol. Cara kerja obat tersebut menghambat absorpsi karbohidrat di usus halus sehingga akan menurunkan kadar gula darah *postprandial*. Sampai saat ini belum ada penelitian yang mengkaji efektivitas dan keamanan penggunaannya pada anak dengan DMT2.<sup>19</sup> Beberapa penelitian yang tidak dipublikasikan seperti yang dikutip oleh Kane MP dkk<sup>20</sup> mendapatkan bahwa akarbose dapat digunakan sebagai terapi diabetes mellitus tipe 1 (DMT1) pada anak dan tidak menimbulkan efek samping yang berat (*level of evidence: 5*).

### Tiazolidin

Tiazolidin adalah golongan terbaru obat DMT2, mekanisme kerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer dan hati. Sampai saat ini belum ada uji klinis mengenai efektivitas dan keamanan penggunaan obat golongan tiazolidin pada anak dengan DMT2.<sup>9,10</sup>

### Pembahasan

Tujuan terapi DMT2 pada anak untuk mencapai

kadar gula darah puasa normal (kurang dari 126 mg/dL) dan kadar HbA1c  $\leq 7\%$ , mencapai berat badan ideal, hilangnya gejala-gejala hiperglikemia, dan mampu mengontrol gejala komorbid yang timbul seperti hipertensi dan hiperlipidemia. Tujuan akhir tata laksana DMT2 untuk mengatasi komplikasi akut dan kronis yang terjadi. Tidak banyak yang diketahui mengenai tata laksana DMT2 pada anak, sebagian besar pedoman tata laksana berasal dari studi kasus dewasa.<sup>1,10</sup> Mengingat tingginya resistensi insulin pada DMT2, pemberian insulin *sensitizers* seperti biguanid dapat dipertimbangkan. Obat hipoglikemik oral yang disetujui penggunaannya pada anak oleh FDA sampai saat ini hanya golongan biguanid metformin. Metformin bekerja dengan cara menurunkan kadar gula darah melalui sel target insulin yang ada di hati, otot dan lemak dengan meningkatkan sensitivitas sel tersebut terhadap insulin. Obat hipoglikemik metformin juga bekerja dengan menurunkan glukoneogenesis di hati, sehingga akan menurunkan kadar gula darah puasa.<sup>1</sup>

Kasus kami, diberi terapi awal dengan gliquidone yaitu obat golongan sulfonilurea, sambil menunggu hasil pemeriksaan SGOT, SGPT, ureum, dan kreatinin. Mengingat efek samping biguanid metformin yaitu asidosis laktat lebih sering terjadi pada pasien yang mengalami gangguan hati dan ginjal. Meskipun belum banyak uji klinis mengenai efektivitas dan keamanan penggunaan obat golongan sulfonilurea pada anak. Pilihan terapi yang tepat pada kasus DMT2 pada anak adalah metformin karena telah banyak uji klinis mengenai efektivitas dan keamanan penggunaannya pada anak. Efek samping obat golongan sulfonilurea meliputi nyeri abdomen (yang bersifat sementara), diare dan mual. Dampak gejala gastrointestinal terjadi pada saat awal penggunaan metformin dan berkurang dalam pemakaian jangka panjang dengan dosis terbagi. Efek samping utama yaitu asidosis laktat, lebih sering terjadi pada anak yang telah mengalami gangguan hati dan ginjal.<sup>1,4,6</sup>

Pasien juga mengalami obesitas dan dislipidemia, yang dapat diatasi dengan pemberian metformin. Selain berfungsi menurunkan kadar gula darah, metformin juga mempunyai efek lain yang menguntungkan yaitu menurunkan kadar trigliserida plasma, *very-low-density lipoprotein* (VLDL), dan kolesterol LDL serta sedikit peningkatan kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL). Metformin juga mempunyai efek anoreksia sehingga dapat membantu menurunkan berat badan.<sup>1,11</sup>

Terapi awal DMT2 pada anak bervariasi tergantung dari gejala klinis yang timbul. Bila pasien datang dengan hiperglikemia asimtomatik maka dapat diberikan terapi awal berupa modifikasi gaya hidup yang meliputi pengaturan diet dan aktivitas fisik. Jika pasien datang dalam keadaan ketosis atau ketoasidosis diabetikum maka terapi awal dengan insulin disertai pemberian cairan dan elektrolit yang adekuat dapat mengatasi keadaan hiperglikemia yang terjadi. Bila terapi awal dengan modifikasi gaya hidup tidak berhasil, maka dapat ditambahkan obat anti diabetik oral. Meskipun demikian, terapi DMT2 pada anak sering sulit dicapai hanya dengan modifikasi gaya hidup. Oleh sebab itu, pasien dengan gejala hiperglikemia ringan (gula darah puasa 126-200 mg/dL) dengan kadar HbA1c <8,5% dapat diterapi dengan modifikasi gaya hidup yang dikombinasi dengan metformin sebagai terapi inisial.<sup>1,5-7</sup> Pasien datang tidak dalam keadaan ketosis atau ketoasidosis diabetikum sehingga tidak diperlukan terapi awal dengan insulin, namun dengan modifikasi gaya hidup dan pemberian metformin.

Sulfonilurea bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin, sedangkan anak dengan DMT2 mengalami hiperinsulinemia akibat resistensi insulin sehingga obat pilihan pertama yang tepat adalah metformin. Keunggulan metformin bila dibandingkan dengan sulfonilurea yaitu dapat menurunkan kadar hemoglobin yang terglisilasi tanpa risiko hipoglikemia.<sup>7</sup> Sulfonilurea dapat menyebabkan hipoglikemia dan peningkatan berat badan, suatu efek samping yang dihindari pada anak.<sup>6</sup> Obesitas pada kasus kami juga menjadikan pilihan terapi awal dengan sulfonilurea menjadi kurang tepat. Obat anti diabetik oral golongan lain seperti tiazolidin dan inhibitor  $\alpha$ -glucosidase belum direkomendasikan penggunaannya pada anak meskipun studi pada dewasa telah menunjukkan hasil yang memuaskan.

Terapi dislipidemia pada DMT2 dimulai dengan modifikasi diet dan peningkatan aktivitas fisik. Obat-obatan untuk menurunkan kadar lipid dapat ditambahkan bila kadar LDL >100 mg/dL atau trigliserida >150 mg/dL.<sup>26</sup> Obat golongan statin merupakan obat yang paling sering dipakai pada anak, dengan indikasi penggunaannya pada anak laki-laki di atas usia 10 tahun dan perempuan pasca menarke dengan hiperkolesterolemia familial.<sup>6</sup> Pada kasus kami kadar LDL 111 mg/dL dengan kadar trigliserida 301 mg/dL sehingga diberikan obat golongan statin.

## Kesimpulan

Sampai saat ini belum ada data mengenai efektivitas dan keamanan penggunaan obat anti diabetik oral pada anak selain biguanid metformin. Uji klinis penggunaan obat-obatan anti diabetik oral selain metformin pada anak dengan DMT2 perlu dilakukan untuk dapat dijadikan suatu rekomendasi terapi. Selain mengontrol kadar gula darah, tata laksana DMT2 pada anak meliputi modifikasi gaya hidup dan mengatasi gejala sindrom metabolik yang menyertainya seperti hipertensi, dislipidemia, dan obesitas.

## Daftar Pustaka

1. Gungor N, Libman IM, Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Dalam: Pescovitz OH, Eugster EA, penyunting. Pediatric endocrinology: mechanism, manifestations, and management. Edisi ke-2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. h. 450-65.
2. Bloomgarden ZT. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes Care* 2004;27:998-1010.
3. Batubara RL. Audit of childhood diabetes control in Indonesia. *Paediatr Indones* 2002;42:280-6.
4. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. Type 2 diabetes mellitus in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2008;9:512-26.
5. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;116:473-80.
6. Gabbay M, Cesarini PR, Dib SA. Type 2 diabetes in children and adolescents: literature review. *J Pediatr* 2003;79:201-8.
7. Oxford Centre of Evidence-based Medicine. Oxford Centre for evidence-based medicine levels of evidence (March 2009). Diunduh dari: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Diakses tanggal 2 Juli 2009.
8. Sheehan MT. Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus: a practical approach. *Clin Med Res* 2003;1:189-99.
9. Gungor N, Hannon T, Libman IM, Bacha F, Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:1579-609.
10. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:89-94.
11. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, Garnett SP, Tepsa M,



- Yap F, dkk. Randomized controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2074-80.
12. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:2-7.
  13. Lustig RH, Snyder M, Bacchetti P, Lazar AA, Pedro A, Mieser V, dkk. Insulin dynamics predict body mass index and Z-score response to insulin suppression or sensitization pharmacotherapy in obese children. *J Pediatr* 2006;148:23-9.
  14. Burgert TS, Duran EJ, Goldberg-Gell R, Dziura J, Yeckel CW, Katz S, dkk. Short term metabolic and cardiovascular effects of metformin in markedly obese adolescents with normal glucose tolerance. *Pediatr Diabetes* 2008;9:567-76.
  15. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001;50:1457-61.
  16. Harden KA, Cowan PA, Patton SB. Effects of lifestyle intervention and metformin on weight management and markers of metabolic syndrome in obese adolescents. *J Am Acad Nurse Pract*. 2007;19:368-77.
  17. Fu JF, Liang L, Zou CC, Hong F, Wang CL, Wang XM, dkk. Prevalence of the metabolic syndrome in Zhejiang Chinese obese children and adolescents and the effect of metformin combined with lifestyle intervention. *Int J Obes* 2007;31:15-22.
  18. Gottschalk M, Danne T, Vlajnin A, Cara JF. Glimpiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30: 790-94.
  19. Modi P. Diabetes beyond insulin: review of the new drugs for treatment of diabetes mellitus. *Curr Drug Discov Tech* 2007;4:39-47.
  20. Kane MP, Abu-Baker A, Busch RS. The utility of oral diabetes medication in type 2 diabetes of the young. *Curr Diab Rev* 2005;1:83-92.