



Metformin Strengthens the Inhibition Potential of Sulfonylureas Towards the Activity of Carboxylesterases (CES)

Cheng-Gong LIU, Xiaodong YANG*, Yanjuan TIAN, Wansen LI, Dahong GAO & Hai-Li MA

The Central Hospital of Zhumadian City,
No. 747 Zhonghua Road, Henan Province, China

SUMMARY. The clinical utilization of metformin can induce multiple adverse effects. This study aims to find the new adverse effect of metformin through determining the influence of metformin on the inhibition of glimepiride towards the activity of carboxylesterases (CES). *In vitro* human liver microsomes (HLMs)-catalyzed hydrolysis of 2-(2-benzoyl-3-methoxyphenyl) benzothiazole (BMBT) was used as the probe reaction to screen the inhibition of glimepiride and glimepiride+metformin towards CES1. *In vitro* HLMs-catalyzed hydrolysis of fluorescein diacetate (FD) was used as the probe reaction to screen the inhibition of glimepiride and glimepiride + metformin towards CES2. Glimepiride 100 μM was initially used to investigate the inhibition towards CES1 and CES2. 26.7% activity of CES1 was inhibited by glimepiride 100 μM ($p < 0.001$), but glimepiride 100 μM showed negligible inhibition towards CES2. The addition of metformin (100 μM) increased the inhibition potential of glimepiride on the activity of CES1 ($p < 0.001$) and CES2 ($p < 0.001$). Taken together, we firstly reported the slight inhibition of glimepiride on the activity of CES1 and no inhibition towards the activity of CES2. Additionally, metformin addition can strengthen the inhibition of glimepiride on the activity of CES1 and CES2. All these results showed more risks when the co-administration of glimepiride and metformin.

RESUMEN. La utilización clínica de la metformina puede inducir múltiples efectos adversos. Este estudio tiene como objetivo encontrar el nuevo efecto adverso de la metformina a través de la determinación de la influencia de la metformina en la inhibición de la glimepirida hacia la actividad de las carboxilesterasas (CES). Como reacción sonda se utilizó la hidrólisis catalizada por los microsomas de hígado humano (HLMs) *in vitro* de 2-(2-benzoyl-3-metoxifenil) benzotiazol (BMBT) para la inhibición de glimepirida y glimepirida + metformina hacia CES1. Como reacción sonda se utilizó la hidrólisis catalizada del diacetato de fluoresceína (FD) *in vitro* de HLMs para examinar la inhibición de glimepirida y glimepirida + metformina hacia CES2. Inicialmente se usó glimepirida 100 μM para investigar la inhibición hacia CES1 y CES2. 26,7% de actividad de CES1 se inhibió por glimepirida 100 μM ($p < 0,001$), pero glimepirida 100 μM mostró inhibición no significativa hacia CES2. La adición de metformina (100 μM) aumentó el potencial de inhibición de la glimepirida sobre la actividad de CES1 ($p < 0,001$) y CES2 ($p < 0,001$). En conjunto, se informa de la ligera inhibición de la glimepirida en la actividad de CES1 y no inhibición hacia la actividad de CES2. Además, la adición de metformina puede reforzar la inhibición de la glimepirida sobre la actividad de CES1 y CES2. Todos estos resultados muestran mayores riesgos cuando ocurre la co-administración de glimepirida y metformina.

KEY WORDS: carboxylesterases (CES), drug-drug interaction, glimepiride, metformin.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: yangxiaodonghenan@126.com