

Metformin: stará látka – nové indikace

Eva Račická

Diabetologická a interní ambulance Ostrava

Rok 2017 byl rokem 60. výročí prvního klinického použití metforminu v léčbě diabetu. Za dobu svého používání prokázal schopnost ovlivňovat inzulinovou rezistenci a snižovat hyperglykemii, aniž docházelo k váhovému nárůstu a zvýšení rizika hypoglykemie, jeho dlouhodobý kardiovaskulární benefit byl identifikován v UK Prospective Diabetes Study v roce 1998, což vedlo k jeho postavení léku 1. volby v léčbě diabetes mellitus 2. typu, kde stále přetrvává. V roce 2016 došlo k významné změně v SPC metforminu. FDA i EMA povolily léčbu metforminem i u osob s mírným a středně závažným poškozením ledvinové funkce s definicí vhodných dávek a kontraindikací jeho použití. Metformin byl také testován v léčbě diabetes mellitus 1. typu, byla získána příznivá data o jeho vlivu na prevenci vývoje diabetu ve studii DPP/DPPOS a je také indikován v léčbě gestačního diabetu.

Klíčová slova: metformin, diabetes mellitus 2. typu, diabetes mellitus 1. typu, prevence diabetu, gestační diabetes.

Metformin: an old substance – new indications

Year 2017 is the year of 60th anniversary of first clinical use of metformin for diabetes. During the era of its use metformin has proved ability to counter insulin resistance and decrease hyperglycaemia without weight gain and increased risk of hypoglycaemia, its long-term cardiovascular benefit was identified by the UK Prospective Diabetes Study in 1998 and resulted in placement of metformin as initial therapy to manage hyperglycaemia in type 2. diabetes. In 2016 FDA and EMA changed the labelling of all metformin-containing medication for use with mild and moderate impairment in kidney function with definition of appropriate doses and contraindications. Metformin has been also tested in therapy of diabetes type 1. There has been given convenient date on prevention or delay of diabetes with metformin from DPP/DPPOS study and metformin is also used in gestational diabetes.

Key words: metformin, diabetes mellitus type 2, diabetes mellitus type 1, prevention of diabetes, gestational diabetes.

Úvod

V roce 2017 uplynulo 60 let od prvního klinického použití metforminu pro diabetes. Od malých, skromných začátků a navzdory poněkud pestré historii je v současné době doporučován jako perorální antidiabetikum první volby ve většině, ne-li ve všech doporučeních pro léčbu diabetu mellitus 2. typu (DM2T). Dle statistik z USA byl počet předpisů metforminu 51,6 milionů v roce 2008, ale již 61,6 milionu v roce 2012 (1), ve Velké Británii byl předepsán pro 83,6 % osob s DM2T v roce 2013 (2). Dle statistik VZP při identifikaci všech osob, které měly v letech 2002–2006 a 2010–2014 předpis jakékoliv antidiabetické

terapie, byl vyhodnocen počet osob léčených metforminem a byl vyjádřen v procentech ze všech, kteří v daném roce měli předepsanou jakoukoliv antidiabetickou léčbu ze skupiny A10. Preskripce metforminu v ČR dle záznamů VZP, u které v roce 2014 bylo pojištěno 63 % populace ČR, lineárně stoupá ze 43 % na 77 %, tento vývoj se současně sníženou preskripcí léků ze skupiny sulfonylurey (pokles ze 65 % na 37 %) je potvrzením implementace doporučených postupů do praxe a důkazem vysoké kvality péče o pacienty s DM2T v ČR (3). Od kvalitní farmakologické léčby diabetologové a i pacienti s DM2T očekávají nejen účinnou redukci hladiny glykemie, ale také

jednoduchou, nejlépe 1x denně podanou léčbu, bez krátkodobých či dlouhodobých vedlejších účinků, která nepřivodí riziko hypoglykemie, nepovede k váhovému nárůstu. Ideálně by také měla být adresná ke známým patofyziologickým poruchám DM2T a měla by mít přidanou hodnotu ve snížení dalších ne-glykemických rizikových faktorů a snížení incidence mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací diabetu.

Jak tedy může metformin splňovat všechny tyto požadavky? Jak se vyvíjející poznatky odrážejí v jeho indikacích v léčbě DM2T? Lze ho použít také v léčbě diabetes mellitus 1. typu či zda ho lze použít v léčbě gestačního diabetu

či má své místo i v prevenci diabetes mellitus? Na to snaží odpovědět velmi bohatá současná literatura, která ne vždy ve všech otázkách dává jasnou odpověď.

Metformin a diabetes mellitus 2. typu

Metformin je lék, který pochází z rostliny *Galega officinalis* (jestrábina lékařská), která obsahuje derivát guanidinu galegin, který se již od středověku užíval k léčbě s diabetem spojených symptomů, oficiálně již v roce 1772. Guanidin byl posléze nahrazen syntetickými deriváty – biguanidy, z nichž je v současné době v léčbě diabetes mellitus široce využíván metformin. (N,N-dimethylbiguanid), který je z biguanidů nejsilnější a zároveň nejbezpečnější a který byl zásluhou francouzského lékaře Jean Sterna uvedený do praxe v roce 1957 pro léčbu DM2T s názvem „glucophage“ – tedy jedlík glukózy (4). Ačkoliv metformin stojí stále na prvním místě v hierarchii antidiabetik, zůstává mnoho otázek ohledně jeho mechanismu působení, které je komplexní, nezodpovězeno, ale lze konstatovat, že poznatky o působení metforminu za posledních 10 let se rozšířily. Fyziologicky působí metformin přímo či nepřímo na játra na snížení produkce glukózy a také působí na střevo, kde zvyšuje utilizaci glukózy, nárůst GLP-1 (glucagon-like peptide-1) a mění střevní mikrobiom. Na molekulární úrovni metformin inhibuje mitochondriální dýchací řetězec v játrech, což vede k aktivaci AMPK (AMP-activated protein kinase), zvyšuje citlivost na inzulin cestou účinku na metabolismus tuků, snižuje cAMP, a tak snižuje expresi enzymů glukoneogeneze (5). V léčbě DM2T je prokázána jeho účinnost na snížení glykemie s obvyklým snížením HbA_{1c} o 10–15 mmol/mol (6). Účinnost léku je závislá na dávce, jak prokázal Garber et al (7), kdy minimální účinná dávka je 500 mg a maximální je 2000 mg/den. Dávka vyšší, například 2500 mg, již nevedla k většímu rozdílu v hladině glykemie na lačno a HbA_{1c} v porovnání s denní dávkou 2000 mg. Dávka 500 mg vedla ke snížení HbA_{1c} o 9,8 mmol/mol a glykemie na lačno (FBG) o 1,1 mmol/l, dávka 2000 mg snížila HbA_{1c} o 21,9 mmol/mol a FBG o 4,3 mmol/l. Existují různé přípravky léku, s rychlým uvolněním, v dávkách 500–850–1000 mg, které je k minimalizaci vedlejších účinků ze strany GITu (průjem, nauzea a/nebo břišní dyskomfort) nutno podávat zpočátku v nízké dávce, typicky 500 mg 1x až 2x denně, s postupným zvýšením

dávky (např. po týdnu k maximálně tolerované dávce až na 2000 mg/den, podáním 2x 1000 mg. Protože takto vyrobené preparáty vyžadují podání 2x–3x denně, snižují pacientovu complianci, proto již delší dobu na trhu je dostupný metformin XR-forma s pomalým uvolňováním, která je dostupná v dávce 500–750–1000 mg, dochází k pomalejší absorpci v horní části GI traktu, což snižuje závažnost vedlejších účinků v GIT, snižuje i frekvenci podání na 1x denně (8). Také u XR formy má být léčba zahájena malou dávkou (500 nebo 750 mg) pro snížení riziko GI obtíží. U XR formy je dle SPC doporučeno postupovat následovně: „Zvyšování dávky by mělo být prováděno v dávkových intervalech 500 mg každých 10–15 dní, až do maximální dávky 2000 mg jednou denně večer při jídle. V případě, že kontrola glykemie není dosažena při podání dávky 2000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním jednou denně, mělo by být zváženo podání dávky 1000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním dvakrát denně, obě dávky by měly být podány spolu s jídlem. Pokud není ani po tomto opatření dosaženo správné kontroly glykemie, pacienti by měli být převedeni na standardní tablety metforminu s maximální dávkou 3000 mg denně.“ (22).

Ve studiích s přímým srovnáním byl metformin stejně účinný jako sulfonylurea, thiazolidinediony a také agonisté GLP-1 receptorů a více účinný než inhibitory DPP-4 (9). Využití metforminu v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky již bylo nedávno publikováno v tomto časopise, metformin je také využíván do kombinace s injekčně podávanými agonisty GLP-1 receptorů, kdy tato kombinace je účinná, dobře tolerovaná a bez zásadně zvýšeného rizika pro hypoglykemii (10).

Metformin je již dlouhodobě také používán v kombinaci s inzulinem, tuto kombinaci poprvé ověřila a prezentovala Yki-Jarvinen (11), kdy v kombinaci s inzulinem NPH podaným večer došlo k účinnému snížení HbA_{1c}, byl menší nárůst hmotnosti proti kombinaci léčby NPH se sulfonylureou a také byla nižší frekvence hypoglykemií, a tak se otevřela cesta této kombinaci, která je schválena jako účinná kombinace nyní již s novými dlouhodobými analogy inzulinu a je jedním z doporučených postupů léčby 2. volby pro diabetiky 2. typu (12).

Nejvýznamnější změnou v SPC metforminu jsou doporučení FDA (US Food and Drug Administration) a evropské EMA (European

Medicine Agency), které se týkají podávání metforminu při snížení hodnoty glomerulární filtrace. Protože asi 90 % absorbovaného metforminu se vylučuje nezměněno glomerulární filtrací (GF) a tubulární sekrecí, je funkce ledvin pro podávání metforminu důležitá. A právě vývoj diabetického onemocnění ledvin, potažmo i jiné etiologie, byl pro nasazení a pokračování léčby metforminem dlouhá léta limitující. Diabetické onemocnění ledvin (CKD) patří do triády mikrovaskulárních komplikací diabetu, je hlavní příčinou selhání ledvin v rozvinutých zemích, jeho vývoj také vede ke zhoršení dlouhodobé kontroly glukozového metabolismu i krevního tlaku, k rozvoji dalších komplikací – retinopatie, neuropatie – a aterosklerotických komplikací. Dříve byl používán ke stanovení poklesu renálních funkcí kreatinin a vyšetření kreatininové clearance metodou sbírané moči, což je pro praxi pro pacienta metoda obtížná. Proto je dnes využíván parametr odhadovaná hodnota GF-eGF(estimated GF), která se provádí na základě vyšetření sérového kreatininu. V r. 2002 byl výpočet stanovený dle studie MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), vzorec byl vypracován na základě studie, která sledovala vliv příjmu bílkovin v potravě na rychlost progresu renálního onemocnění, ve studii byli zařazeni pouze pacienti s chronickým onemocněním ledvin. V roce 2009 byla vytvořena nová rovnice pro eGF, která je použitelná i pro zdravou populaci: CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Vyhodnocení dle CKD-EPI poskytuje výsledky nejbližší reálné GF a je doporučeno v současné době ho preferovat před eGF dle MDRD. Do výpočtu je zahrnutý vedle kreatininu také věk a pohlaví a rasa pacienta. Klasifikace (staging) stanovuje kategorie CKD dle eGF (ml/s/1,73 m²) na G1(eGF > 1,50), G2 (1,0–1,49), G3a (0,75–0,99), G3b (0,5–0,74), G4 (0,25–0,49), G5 (<0,25) (13). Metformin může způsobit laktátovou acidózu (LA), která je sice málo častá, ale fatální, pravděpodobnost vzniku s metforminem asociovanou LA je podstatně vyšší při poškození ledvin a také u těch pacientů, kteří zdánlivě podle všeho mají normální funkce ledvin, ale mají riziko akutního selhání ledvin. Proto regulační agentury stanovily přísné restriktce, co se týká funkce ledvin a podávání metforminu. Ale v průběhu minulých let jsme se mohli setkat v odborné literatuře se články, které se kriticky stavěly k omezení či zákazu používání metforminu při poklesu eGF pod 60 ml/min/1,73 m² (14).

Důvodem byl fakt, že již miliony diabetiků byly léčeny metforminem a mnoho z nich mělo hodnoty kreatininu kolem 132 $\mu\text{mol/l}$ a eGF hodně pod 60 ml/min/1,73 m^2 , ale nevyvinula se laktátová acidóza. K těmto kontroverzním zjištěním našťastí nezůstala odborná veřejnost zejména v USA apatická. Byly provedeny meta-analýzy, které vycházely z hodnot eGF, která dle převažujících názorů vytlačila vyhodnocení funkce ledvin jen dle sérového kreatininu. Důvodem je zřejmý fakt, že hodnota kreatininu je dosti variabilní, zejména s ohledem na věk. Clearance metforminu je snížena asi o 75 % – je-li $\text{GF} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a je bez další změny, když hodnota GF klesá k hodnotě 30 ml/min/1,73 m^2 . Data prokázala, že incidence LA je pouze zvýšená u těch diabetiků, kdy v důsledku vývoje dehydratace se významně sníží eGF či jsou exponováni např. toxinům či kontrastní látkou, což vede k akutnímu selhání ledvin. Na doložení možného podávání metforminu u pacientů se sníženou funkcí ledvin byly provedeny mnohé systematické přehledy, které vyhodnotily různé srovnávací či observační studie. Z nich je zajímavá analýza, které reprezentuje data od asi 150 000 pacientů, kteří byli léčeni metforminem ve stadiu stabilní mírně až středně těžce snížené eGF nad 30 ml/min/1,73 m^2 . Incidence LA byla 3,3/100 000 pacientů, což bylo podobné jako nález incidence u pacientů, kteří užívali sulfonyureu (4,8/100 000 pacientů). Ale pacienti léčení metforminem měli snížené riziko kardiovaskulárních nemocí, celkovou mortalitu nebo jakoukoliv acidózu/závažnou infekci při hodnotách eGF 30–60 ml/min/1,73 m^2 (15). Tato a další nashromážděná data byla proto podnětem pro vznik dvou petic, které poslali dle platných zákonů v USA jako občanskou petici v r. 2013 na FDA američtí lékaři a lékárníci, kteří žádali na základě těchto dat revizi změn v SPC metforminu. Americká regulační agentura FDA jejich návrhy pečlivě vyhodnotila a vydala 8. 4. 2016 rozhodnutí o úpravě, která mají být provedená v SPC metforminu pro pacienty s ledvinovým poškozením (16). Obdobně ani v Evropě nezůstali odborníci neteční a Nizozemská léková agentura si vyžádala počátkem roku 2016 přehodnocení bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících metformin u EMA. 14. 10. 2016 vydala EMA (17) rozhodnutí o rozšíření použití metforminu u pacientů se středně závažným snížením

funkce ledvin. EMA stejně jako v dubnu FDA, rozhodla, že léky obsahující metformin **mohou být nyní použity i u pacientů s eGF 30–59 ml/min/1,73 m^2 v léčbě DM 2T.**

Důvodem rozhodnutí je, že benefit léčby metforminem v léčbě DM2T pacientů se středně závažným snížením funkce ledvin se prokázal snížením kardiovaskulárního rizika a celkové mortality. Navíc metformin zpomaluje další zhoršování renálních funkcí. Nejčastější vedlejší účinky spojené s používáním metforminu u pacientů s diabetes mellitus jsou gastrointestinální potíže včetně průjmů, nauzey, zvracení, bolestí břicha a snížené chuti na jídlo. Až na LA, celkový bezpečnostní profil metforminu u pacientů se středně závažným renálním poškozením je podobný jako je bezpečnostní profil pacientů s normální renální funkcí. V souhrnu tedy komise konstatovala, že metformin byl bezpečně použit u pacientů s tímto renálním poškozením ve snížené dávce, aniž způsobil zvýšení hladiny metforminu nebo laktátu v plazmě. Protože byl prokázán vztah mezi renální funkcí a expozicí metforminu, je vydáno **doporučení denní dávky 2000 mg/den a 1000 mg/den u pacientů se středně závažnou poruchou renálních funkcí stadium 3a a stadium 3b v tomto pořadí.**

Platí kontraindikace podání metforminu u pacientů se závažně sníženou funkcí ledvin s eGF < 30 ml/min/1,73 m^2 . SPC všech léků obsahujících metformin musí být takto upraveny.

Možné zvýšené riziko LA lze dostatečně minimalizovat u pacientů s eGF vyšší než 30 ml/min/1,73 m^2 s jasným doporučením dávky, monitorováním eGF před a během léčby. Komise dle výsledků dodaných klinických důkazů došla k závěru, že LA je velmi výjimečným onemocněním, které se objeví nejčastěji u pacientů s akutním ledvinovým nebo kardiologickým onemocněním nebo sepsí. Výsledky z nedávných studií prokázaly, že hlavní příčiny LA jsou kardiogenní nebo hypovolemický šok, závažné srdeční selhání, závažné trauma či seps. Z tohoto důvodu není LA primárně způsobena léčbou metforminem. Dle doporučení odborníků EMA z toho pro lékaře vyplývá, že před zahájením léčby se má stanovit eGF, a vyšetření by mělo být prováděno během léčby minimálně 1x ročně.

U pacientů v riziku vývoje renálního poškození (např. starší osoby) je vhodné provádět

kontroly renálních funkcí častěji. Dle FDA při poklesu eGF pod 45 ml/min/1,73 m^2 (0,75 ml) se má vyhodnotit benefit a riziko pokračování léčby.

Nadále je třeba vyhodnocovat rizikové faktory pro vývoj LA před a během léčby, dodržovat platící úpravy přerušení léčby metforminem před radiologickým vyšetřením s kontrastní látkou a před operací. Je třeba také při změně renálních funkcí vyhodnotit léčbu metforminem a další aktivní substancí ve fixních kombinacích. Riziko LA také mohou způsobit některé další léky, které mohou nepříznivě ovlivnit renální funkce – např. nesteroidní antiflogistika, včetně selektivních inhibitorů cyclo-oxygenázy II, ACE inhibitory, sartany, diuretika zejména kličková (18, 19).

Pacienty je třeba poučit o přerušení léčby v případě nauzey, zvracení, vysokých teplot, při pobytu v horkém prostředí a/nebo současném nízkém příjmu tekutin, kdy hrozí dehydratace.

Dle doporučení ČDS z roku 2017 (19) je rozumné nezahajovat léčbu metforminem při poklesu eGF pod 1,0 ml/s , pokud dojde ke snížení renálních funkcí, pak snížit denní dávku metforminu na polovinu za kontroly renálních funkcí **nejméně 4x za rok.**

Provedené úpravy v doporučeních pro léčbu metforminem u pacientů s renálním poškozením jsou určité přínosem, protože tak bude možno podat metformin více pacientům, kteří budou moci mít benefit z této léčby dle nových úprav.

Metformin v prevenci diabetu

Nejdelší a největší klinická studie s metforminem v prevenci diabetu je Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPP/DPPOS), studie DPP proběhla v letech 1996–2001 (20). Tato velká multicentrická studie se zaměřila na průkaz, zda lze zabránit vývoji DM2T změnou tzv. životního stylu, tedy mírnou redukcí hmotnosti s úpravou diety a zvýšenou fyzickou aktivitou ve srovnání s léčbou metforminem (bez aktivní podpory nefarmakologické úpravy životního stylu) proti skupině, která užívala placebo. Studie prokázala, že zmíněné dvě intervence u osob s vysokým rizikem pro vznik nemoci snížily incidenci DM2T o 58 % (nefarmakologická intervence) a o 31 % pro metformin ve srovnání se skupinou, která užívala placebo, po 2,8 roku sledování. V roce 2014 byly uveřejněny výsledky extenze

této studie – DPP Outcomes Study (DPPOS). Výsledky prokázaly, že obě intervence mohou být nadále prospěšné, neboť se u těchto osob objevila dále nižší frekvence výskytu DM 2 T, a to 27 % a 18 %, resp. i po 15 letech, a že incidence diabetu ve skupině s placebem byla 62 % po průměrném sledování 15 let. Studie opět ukázala, že je možno zabránit či oddálit vznik DM2T. Je tak trochu škoda, že studie neměla další rameno účastníků, a to těch, u kterých by byla současně prováděna intenzivní edukace o úpravě životního stylu a byl jim podáván metformin. Studie mj. potvrdila, že dlouhodobé podávání metforminu vede k mírnému poklesu hmotnosti a lék byl bezpečný a dobře tolerovaný. Po 15 letech byla malá progresse diabetu spojena s 28 % snížením rizika mikrovaskulárních komplikací napříč sledovanými rameny. Diagnóza prediabetu a doporučený postup péče o tuto diagnózu je na stránkách České diabetologické společnosti z roku 2012. Důvodem je průkaz nejen ve studii DPP, ale také průkaz v řadě prospektivních i retrospektivních studiích, že prediabetes neznamená pouze zvýšené riziko manifestace DM2, ale také významně zvýšené riziko rozvoje cévních komplikací (mikroangiopatických a makroangiopatických) – přednostně kardiovaskulárních chorob, u kterých je riziko jejich rozvoje téměř totožné jako u diabetiků 2. typu. Prediabetes nyní patří mezi základní symptomy kardiometabolického rizikového seskupení, které tradičně nazýváme

metabolický syndrom. Nemocní s neléčeným prediabetem nejpozději do 10 let vyvinou diabetes mellitus 2. typu. U prediabetu je také významně zvýšené riziko onkologických onemocnění (i když toto riziko je ve srovnání s diabetiky 2. typu nižší). Doporučení ČDS také definují vyhledávání prediabetu a jeho diagnostiku (18).

Metformin a gravidita

Metformin byl předepisován v graviditě již více než 40 let, ale jeho použití bylo omezené, neboť data o jeho použití byla limitována observačními studiemi. Mezinárodní použití metforminu v graviditě se zvýšilo až v poslední dekádě. V poslední době randomizované klinické studie začaly zkoumat roli metforminu v graviditě ve více potřebných detailech. Ale přesto ještě existují rozdíly v interpretaci v doporučeních různých zemích. Poslední upravené doporučení České diabetologické společnosti (18) již zařazuje metformin do léčby gestačního diabetu. Metformin je bezpečnou léčbou GDM. Léčba se zahajuje dávkou 500 mg večer, kterou lze po několika dnech podle odpovědi zvýšit. Pro riziko dyspeptických potíží je vhodná postupná titrace jeho dávky. Maximální denní dávka metforminu je 3000 mg, u formy XR 2000 mg, zpravidla rozdělená do 2–3 dílčích dávek. U více než 40 % léčených žen bývá nutné přidání inzulínu. Při nutnosti přidání inzulínu je vhodné v léčbě metforminem pokračovat, neboť může snížit potřebu dávek inzulínu až

o třetinu. Metformin je kromě obvyklých kontraindikací uvedených v SPC u těhotných kontraindikován také při preeklampsii, závažnější gestační nefropatii a hepatopatii. Léčba metforminem se ukončuje 48 hodin před plánovaným císařským řezem, v ostatních případech v den porodu. Při kojení je metformin kontraindikován. Samozřejmě probíhají stále sledování dětí, jejichž matky užívaly metformin, které zatím nepopsaly rozdíly ve vývoji motorickém, sociálním a jazykovém v 18 měsících. A nebyly popsány důkazy pro nárůst kongenitálních malformací či samovolných potratů (21).

Závěr

Lék metformin, který měl ostrý start do léčby diabetu po uvedení na trh před 60 lety, přežil turbulence biguanidů v letech sedmdesátých, kdy byl pro vysokou incidenci laktátových acidóz stažen biguanid fenformin. Ale důkazy pro schopnost metforminu snižovat jaterní glukoneogenezi v 80. a 90. letech vzbudily zájem o tuto léčbu a po výsledku průlomové studie UKPDS byl pro své účinky zařazen do léčby DM2T a dosud je lékem 1. volby.

V tomto článku vyjmenované oblasti jeho použití zdaleka nejsou všechny, kde se zkoumá využití metforminu, jako je vliv na stárnutí, využití při PCOS, či vliv metforminu na střevní mikrobiom a využití v onkologii – vše je předmětem velmi intenzivního výzkumu. V současné době patří mezi nejvíce účinné, bezpečné a ekonomicky výhodné léky.

LITERATURA

1. IMS Institute for Healthcare Informatics. National Prescription Audit December 2012. Available from www.imshealth.com. Accessed 3 May 2017.
2. Sharma M, Nazareth I, Petersen I (2016) Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 6: e010210.
3. Janíčková-Žďárská D, Brož J, Pithová P, Honěk P et al: Kvalita péče o pacienty s diabetem v České republice. Analýza dat VZP. V *Diabetologie* 2016, Triton 2016, 52–62.
4. Bailey CJ (2017) Metformin: historical overview. *Diabetologia* doi: 10.1007/s00125-017-4318-z.
5. Rena G, Hardie DG, Pearson ER (2017) The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* doi:10.1007/s00125-017-4342-z.
6. DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, Wintle ME (2010) Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med* 27: 309–317.
7. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL (1997) Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 103: 491–497.

8. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A (2006) Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 759–764.
9. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al (2011) Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 154: 602–613.
10. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B (2012) Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes: a review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 14: 762–767.
11. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M (1999) Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130: 389–396.
12. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu – dostupné z www.diab.cz
13. Definice a klasifikace chronického onemocnění ledvin – dostupné z www.nefrol.cz
14. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the

- setting of mild-to- moderate renal insufficiency. *Diabetes care* 2011; 34: 1431–1437.
15. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin; reconsideration of the contraindication in patient with renal impairment. *Ann Pharmacother*.2013; 47: 1488–1497.
16. FDA Drug Safety Communication dostupné z www.fda.org
17. Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderate reduced kidney function dostupné z www.ema.europa.eu
18. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. Typu – www.diab.cz
19. SÚKL, databáze léčiv, dostupné z www.sukl.cz
20. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP et al (2017). Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia* doi:10.1007/s00125-017-4361-9.
21. Ro TB, Ludvigsen HV, Carlsen SM, Vanky E (2012) Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero. *Scand J Clin Lab Invest* 72: 570–575.
22. SPC Glucophage XR dostupné ze stránek www.sukl.cz