

Súčasnέ postavenie metformínu v liečbe diabetes mellitus 2. typu

Actual position of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Peter Galajda, Martin Jozef Péč, Simona Horná, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ **prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.** | peter.galajda@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 2. 2024

Prijaté po recenzii | Accepted 7. 3. 2024

Abstrakt

Podľa súčasných algoritmov liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu je metformín indikovaný ako liek prvej voľby iba v prípade pacientov s nižším kardiovaskulárnym rizikom. Metformín má však potenciálny kardioprotektívny a nefroprotektívny účinok a je dôležitým liekom pre svoj mechanizmus účinku. Aktiváciou systému AMPK metformín zlepšuje nielen inzulínovú senzitivitu, ale vykazuje aj viaceré extraglykemické účinky, ako je priaznivá remodelácia tukového tkaniva s redukciovú viscerálnej a ektopickej adipozity a s indukciou hnedého tukového tkaniva, redukcia systémovej a lokálnej zápalovej reakcie a antiaterotrombotický účinok. Má významný protizápalový a protinádorový účinok, ako aj preventívny účinok na vznik diabetes mellitus 2. typu.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – kardiovaskulárny benefit – metformín – prediabetické stavy – prevencia diabetes mellitus 2. typu – protinádorový účinok

Abstract

According to actual algorithm of treatment of type 2 diabetic patients metformin is indicated as drug of first choice only in patients with low cardiovascular risk. However metformin has potential cardioprotective and nephroprotective effects, and it is important drug due to its mechanism of action. Activation of AMPK system by metformin is associated not only with improving of insulin sensitivity, but also with various extraglycemic effects such as beneficial remodelling of fat tissue with reducing of visceral and ectopic adiposity and induction of brown adipose tissue, reduction of systemic and local inflammatory reaction a antiatherothrombotic effects. Metformin has important anti-inflammatory and anticancer effect as well as preventive effect on origin of type 2 diabetes mellitus.

Key words: anticancer effect – cardiovascular benefit – metformin – prediabetic states – type 2 diabetes mellitus – type 2 diabetes prevention

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je ochorenie, ktoré spolu s ďalšími komponentmi metabolického syndrómu (MS) je rizikovým faktorom vzniku kardiovaskulárných (KV) ochorení (KVO) a diabetickej obličkovej choroby. Pre ich vzájomné úzke prepojenie sa v súčasnosti používa termín kardio-reno-metabolický syndróm (CRM – Cardio-Renal-Metabolic syndrome) [1].

V liečbe pacientov s DM2T sú v súčasnosti preferované lieky, ktoré svojím pleiotropným efektom dokážu priaznivo ovplyvniť všetky 3 zložky CRM-syndrómu, t. j. nielen v oblasti metabolickej kontroly, ale dosiahnuť aj kardioprotektívny a nefroprotektívny benefit. Inovatív-

na liečba DM2T tak v súčasnosti zahŕňa gliflozíny, inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) a agonisty receptorov pre peptid podobný glukagónu (GLP1-RA), pri ktorých sa tzv. CVOT (CardioVascular Outcome Trial) štúdiami potvrdil významný kardioprotektívny a nefroprotektívny benefit. Relevantné medzinárodné štandardy gliflozíny a GLP1-RA zaradili do skupiny liekov prvej voľby u pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom a metformín sa z prioritného postavenia lieku 1. voľby u všetkých pacientov s DM2T posúva do pozície prvej voľby u pacientov s nízkym KV-rizikom [2].

O význame metformínu v liečbe DM2T sa však stále intenzívne diskutuje s poukázaním na jeho unikátny me-

chanizmus účinku s priaznivým protizápalovým imuno-metabolickým efektom. Metformín sa ako antidiabetický liek používa už viac ako 60 rokov a za toto obdobie sa stal akýmsi „aspirínom“ diabetológie. Do klinickej praxe ako antidiabetikum bol uvedený v roku 1957 francúzskym lekárom Jeanom Sterne a postupne si získal postavenie lieku 1. voľby v liečbe DM2T [3].

Potenciálne kardioprotektívne účinky metformínu

Metformín sa stal liekom prvej voľby vďaka dokázanému KV-benefitu v štúdií UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Táto štúdia u pacientov s DM2T potvrdila, že intenzifikácia liečby sa spája s významnou redukciou mikrovaskulárnych komplikácií hodnotených ako incidencia retinopatie, albuminúrie alebo celej skupiny mikroangiopatií. V prípade makrovaskulárnych komplikácií však došlo iba k štatisticky nesignifikantnému poklesu zníženia rizika KVO a mortality súvisiacej s DM2T o 16 %. Iba v podskupine pacientov s nadhmotnosťou liečených metformínom sa potvrdilo signifikantné zníženie infarktu myokardu (IM) o 39 %, mortality súvisiacej s DM2T o 42 % a celkovej mortality o 36 % v porovnaní s liečenými preparátmi sulfonylurey (SU), alebo inzulínom [4–6].

Zo súčasného pohľadu problémom sily dôkazu v štúdií UKPDS je však malý počet vyšetrených pacientov liečených metformínom, a to iba 342 v skupine s metformínom a 411 v skupine liečených diétou. Na rozdiel od nových antidiabetík v prípade metformínu máme dôkazy o jeho KV-benefite skôr z menších štúdií a iba limitované dôkazy z prospektívnych randomizovaných štúdií.

V štúdií HOME (Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects), sledujúcej tiež iba 390 pacientov s DM2T, sa liečba metformínom po pridaní k inzulínu, trvajúca v priemere 4,6 roka spájala s redukciou sekundárneho makrovaskulárneho kompozitu o 66 % [7]. V čínskej štúdií sledujúcej v priemere 3 roky celkovo 304 pacientov s DM2T a preexistujúcim KVO sa liečba metformínom v porovnaní s preparátmi SU spájala s redukciou primárneho komponentu (KV-úmrť, celková mortalita, nefatálny IM, nefatálna CMP, artériová revascularizácia) o 46 % [8]. Metaanalýza 13 štúdií, zahrňujúca viac ako 2 000 pacientov s DM2T, skôr poukazovala na KV-bezpečnosť liečby metformínom s nesignifikantným trendom k zníženému výskytu IM o 11 % a periférneho cievného postihnutia o 19 %, ale hodnotených bolo relatívne málo vzniknutých KV-príhod [9]. V 10-ročnom sledovaní pacientov z UKPDS štúdie sa v skupine liečenej intenzívnym spôsobom od začiatku ochorenia už v skorých štádiách potvrdilo zníženie rizika makrovaskulárnych komplikácií so signifikantným znížením výskytu IM a celkovej úmrtnosti o 15 %. Priaznivý KV-benefit liečby pretrvával aj po skončení štúdie, keď došlo k vyrovnaniu sledovaných glykemických parametrov. Tento priaznivý účinok spojený so znížením incidence nefatálneho IM sa pozoroval aj v podskupine liečených metformínom [10].

Na základe doterajších štúdií sa dá konštatovať, že liečba metformínom má potenciálny kardioprotektívny benefit. Podľa aktuálnych slovenských štandardov liečby DM2T sa metformín považuje za antidiabetikum s potenciálom makrovaskulárneho prínosu, primárnej prevencie IM a redukcie úmrť z akejkoľvek príčiny, ak sa podáva už od začiatku ochorenia DM2T. Aj keď nie je známe, či metformín prejavuje priaznivý účinok na KV-morbiditu a KV-mortalitu aj v pokročilejších štádiách a u pacientov po prekonaní niektorej z KV-príhod, väčšina pacientov zaradených v štúdiách RCT-CVOT (Randomized Controlled Trials) s SGLT2i a GLP1-RA bola predtým alebo súčasne liečená metformínom [11].

Potenciálne nefroprotektívne účinky metformínu

Vzhľadom na riziko laktátovej acidózy (LA) bola v minulosti chronická obličková choroba (CKD – Chronic Kidney Disease) skôr limitujúcim faktorom podávania metformínu. Ukázalo sa však, že riziko LA na rozdiel od biguanidov prvej generácie je nízke v prípade dodržiavania kontraindikácií, vrátane CKD s poklesom glomerulovej filtrácie (eGFR), pričom viaceré preparáty s pomalým uvoľňovaním sú kontraindikované až pri poklese eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m². V prípade objavenia sa LA pri liečbe metformínom väčšinou ide o reverzibilné prípady dobre reagujúce na liečbu. Podľa aktuálnych slovenských štandardov liečby DM2T bola v SPC liekov obsahujúcich metformín rozšírená možnosť jeho používania u pacientov s CKD až do hodnoty eGFR 30 ml/min/1,73 m² v redukovanej maximálnej dávke do 1 000 mg. Pri nižších hodnotách eGFR by metformín nemal byť podávaný a redukcia dávky do 1 000 mg by mala byť uvažovaná už pri hodnotách eGFR < 45 ml/min/1,73 m² [11].

Súčasná diskusia je venovaná možnému nefroprotektívnemu účinku liečby metformínom. V porovnaní s nefroprotektívnym benefitom gliflozínov a GLP1-RA v prípade metformínu nemáme k dispozícii dostatočne silné dáta z prospektívnych randomizovaných štúdií. V štúdií UKPDS liečba metformínom nevyplývala na progresiu zlyhania funkcie obličiek a renálnu mortalitu, ale vzhľadom na sledovanie pacientov už vo včasných štádiách DM2T sa hodnotil iba malý počet potvrdených prípadov CKD. Viac dôkazov o potenciálnej nefroprotektívite sa získalo z experimentálnych prác, v ktorých podávanie metformínu pôsobilo preventívne na vznik nefropatie indukovanej rôznymi nefrotoxickými látkami, redukovalo tvorbu tubulointersticiálnej fibrózy a znižovalo albuminúriu u diabetických hlodavcov. V experimentoch in vitro v kultúrach renálnych fibroblastov metformín redukoval produkciu transformačného faktora $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) ako kľúčového induktora produkcie extracelulárnej matrix a fibrózy v obličkách. Metformín pravdepodobne inhibuje aj tvorbu fibroblastového faktora 23 (FGF23), biomarkera vývoja CKD [12–15].

Z klinických štúdií u pacientov s DM2T sú zatiaľ známe retrospektívne analýzy veľkých registrov. V re-

trospetívnej analýze britskej databázy **UK Primary Care Database** sa liečba metformínom v porovnaní s komparátormi (gliptíny, glitazóny) spájala s redukciami rizika zlyhania obličiek [16]. V štúdií z reálnej klinickej praxe v 3 kórejských nemocniciach, zahŕňajúcej viac ako 10 tisíc pacientov, sa liečba metformínom spájala s redukciami incidencie konečného štádia CKD a celkovej mortality [17].

Klinické štúdie, vrátane CVOT štúdií s modernými antidiabetikami a súbežne podávaným metformínom, zatiaľ naznačujú, že liečba metformínom by sa mohla spájať s redukciami progresie do konečného štádia CKD spolu so znížením celkovej mortality. Potenciálny nefroprotektívny účinok metformínu sa v súčasnosti skúma v prebiehajúcej holandskej štúdii **RenoMet** (Metformin as RenoProtector of Progressive Kidney Disease) u nediabetyckých pacientov s CKD, ktorá by mala byť ukončená v decembri 2024 [18,19].

Imunometabolický protizápalový účinok metformínu

Jedným z argumentov pre významné postavenie metformínu v liečbe DM2T je jeho unikátny mechanizmus účinku. Metformín moduláciou mitochondriálneho respiračného reťazca s následnou zmenou pomeru intracelulárnych fosforylovaných adenosínových molekúl (pokles ATP, vzostup AMP) pôsobí ako aktivátor systému AMPK (AdenosínMonofosfátom aktivovaná Proteínová Kináza), čím dosahuje svoje hypoglykemizujúce a extraglykemické účinky. Okrem toho metformín stimuluje produkciu adiponektínu, endogénneho aktivátora AMPK [20].

Cestou aktivácie AMPK sa inhibujú gény, ako aj aktivácia glukoneogenetických enzýmov, čím dochádza k inhibícii glukoneogenézy v pečeni. V kostrovom svalstve podporuje utilizáciu glukózy zvýšením množstva glukózového transportéru GLUT4. Výrazne zvyšuje utilizáciu glukózy aj v enterocytoch, a črevo je tak považované za jeho významný cieľový orgán. V L-bunkách črevnej sliznice zvyšuje tvorbu a sekréciu GLP1, ktorý stimuluje sekréciu inzulínu a zlepšuje dysfunkciu B-buniek pankreasu. Metformín tak u pacientov s DM2T zlepšuje inzulínovú rezistenciu (IR) a významne znižuje hyperglykémii. Je dostatočne účinný na pokles glykemických parametrov s minimálnym rizikom hypoglykémie [20].

Priaznivý metabolický účinok metformínu sa dosahuje aj moduláciou funkcie črevného mikrobiómu. Hoci znížením diverzity črevných baktérií sa môže podieľať na jeho gastrointestinálnych nežiaducich účinkoch, liečba zvyšuje zastúpenie protizápalovo pôsobiacej baktérie *G-Akkermansia muciniphila*, čím znižuje črevnú permeabilitu a zlepšuje metabolickú endotoxémiu zapríčinenú zvýšenou absorpciou endotoxínu do cirkulácie, ako aj parametre zápalovej reakcie a IR. Zvýšením počtu butyrát produkujúcich baktérií zvyšuje aj sekréciu GLP1 [21,22].

Aktiváciou AMPK liečba metformínom vykazuje aj priaznivé extraglykemické účinky, najmä v regulácii imunometabolizmu. Imunometabolické deje, dôležité

v obranných reakciách proti mikroorganizmom, sú regulované 2 protichodnými systémami. Súčasťou obrannej reakcie proti intracelulárnym a extracelulárnym patogénom je produkcia zápalových adipocytokínov a adipokínov v tukovom tkanive, ktoré sa podieľajú na navodení IR potrebnej na presun glukózy k rýchlo proliferujúcim imunitným bunkám, využívajúcich aerobnú glykolýzu ako hlavný energetický mechanizmus. Energetická potreba imunitného systému pri sepe môže dokonca prevyšovať energetickú potrebu mozgu. Táto imunometabolická reakcia je intracelulárne riadená molekulovým systémom **mTOR** (mammalian Target Of Rapamycin). Na druhej strane, obrannej reakcie proti mnohobunkovému červu, ako aj regulačných a reparačných dejov sa tukové tkanivo zúčastňuje produkciou protizápalových adipocytokínov a adipokínov (napr. adiponektín), ktoré majú inzulinosenzitivujúci účinok a aktivujú oxidatívne systémy využitia glukózy a voľných mastných kyselín. Tieto imunometabolické deje intracelulárne riadi AMPK. Aktiváciou AMPK pri stavoch s chronickou subklinickou zápalovou reakciou, ako sú obezita a DM2T, sa tak dosahuje aj významný protizápalový účinok [23].

Liečba metformínom sa spája s miernym poklesom telesnej hmotnosti. Cestou aktivácie AMPK a zvýšením produkcie adiponektínu, ako endogénneho aktivátora AMPK, sa metformín podieľa aj na priaznivej remodelácii tukového tkaniva, vrátane zníženej viscerálnej adipozity ako hlavného etiopatogenetického faktora navodenia IR. Podľa niektorých prác sa v súvislosti s podávaním metformínu znížilo aj množstvo ektopicky uloženého tuku v pečeni. Experimentálne sa pri podávaní metformínu potvrdila aj zvýšená aktivácia hnedého tukového tkaniva, ktorá sa zvýšením termogenézy a energetického výdaja podieľa na jeho antiobezitogénnom účinku. Poklesom celkovej adipozity s priaznivou remodeláciou tukového tkaniva sa zlepšuje inzulínová senzitivita a znižuje systémová a lokálna subklinická zápalová reakcia. Aktiváciou AMPK sa organizmus prepína na oxidatívny metabolizmus so zníženou tvorbou a zvýšenou oxidáciou voľných mastných kyselín v pečeni. Antiaterogénny účinok má priaznivá remodelácia lipoproteínových častíc v zmysle zvýšenia HDL-cholesterolu a zníženia množstva malých denzných (sd – small density) LDL-častíc dôsledkom zlepšenia IR. Experimentálne navodená aktivácia AMPK metformínom má protizápalový a antiaterotrombotický účinok s inhibíciou zápalovej signalizácie nukleárneho faktora NFκB, čím dochádza k zníženiu produkcie zápalových cytokínov v zápalových M1-makrofágoch v tukovom tkanive a cievnom systéme, inhibíciou NLRP3 inflamazómu sa znižuje konverzia zápalových interleukínov IL1 a IL18 na aktívnu formu a tlmí sa aktivácia aj ďalších zápalových signálnych molekúl, vrátane **FoxO1** (FORehead boX protein O1), **ATF3** (Alpha Transcription Factor 3) a **HMBG1** (High-Mobility Group Box 1). Protizápalovým účinkom sa zlepšuje aj funkcia endotelu a následne sa tlmí aj aktivácia trombocytov [14,15,20,24,25].

Okrem priaznivého ovplyvnenia subklinickej zápalovej reakcie imunomodulačný účinok metformínu by sa mohol využiť aj v liečbe niektorých infekčných ochorení, napr. tuberkulózy. Liečba metformínom sa spája s redukciou progresie tuberkulózy do aktívneho štádia a so zníženou mortalitou u experimentálnych zvierat a u ľudí. Imunomodulačné účinky metformínu sa nedávno potvrdili pri pandémii infekcie COVID-19: u infikovaných pacientov s DM2T sa liečba metformínom spája so zníženou závažnosťou a mortalitou na COVID-19, ako aj so zníženou hospitalizačnou mortalitou a nižšou incidenciou rozvoja akútnej respiračnej tiesne [26–29].

Protinádorový účinok metformínu

Ďalším potenciálnym benefitom metformínu je jeho protinádorový účinok, ktorý je v rámci všetkých anti-diabetických liekov v súčasnosti najviac dokumentovaný. Nádorové bunky pre svoju proliferáciu využívajú aeróbnu glykolyzu (tzv. Wartburgov efekt), ktorá je inhibovaná cestou AMPK s následnou inhibíciou proliferácie nádorových buniek a rastu nádoru [30]. Metformín má silný antiproliferatívny účinok na nádorové bunkové kultúry in vitro. Protinádorové pôsobenie metformínu zahŕňa zlepšenie IR s následným poklesom hladiny inzulínu ako rastového faktora a priamy pleiotropný protirastový účinok na nádorové bunky, vrátane indukcie ich apoptózy a inhibície angiogenézy. Metformín aktivuje AMPK spolu so supresormi rastu nádorových buniek, ako sú LKB1 (Peutz-Jegherson nádorový supresorový gén, pečenná kináza B1, liver-kinase B-1) a p53 (supresorový gén) s následnou supresiou aktivátorov proliferácie (mTOR, AKT). Znížený výskyt nádorov pri podávaní metformínu sa potvrdil aj u experimentálnych zvierat in vivo (napr. karcinómu pankreasu u škrečkov a karcinómu pľúc u myší). Väčšina klinických štúdií, vrátane ich metaanalýzy, u pacientov s DM2T liečených metformínom potvrdila znížený celkový výskyt nádorov a zníženú mortalitu oproti nonmetformínovej skupine (preparáty SU, inzulín) – ojedinelé prípadové štúdie aj v porovnaní s nefarmakologickou liečbou diétou. Metformín v kombinácii redukoval aj zvýšený výskyt nádorov v súvislosti s liečbou preparátmi SU alebo inzulínom. Analýzou epidemiologických štúdií sa došlo k záveru, že liečba metformínom by mohla u pacientov s DM2T znížiť celkovú incidenciu nádorov a mortalitu súvisiacu s nádormi o 10–40 %. Pri jednotlivých typoch karcinómov vzhľadom na počty prípadov nie sú výsledky jednotlivých prípadových štúdií úplne konzistentné: okrem prevažujúceho protektívneho vplyvu liečby metformínom sa zistil aj neutrálny a ojedinele rizikový vplyv liečby. Podrobnejšie analýzy štúdií však naznačujú potenciál metformínovej liečby na zníženie incidence hepatocelulárneho karcinómu, karcinómov pankreasu, hrubého čreva, prsníka, endometria, prostaty a pľúc. Navyše metformín v kombinácii s inými chemoterapeutikami sa skúša aj ako experimentálna adjuvantná liečba pokročilých štádií karcinómov, uplatnenie môžu nájsť aj biguanidy 1. generácie (fenformín) s lepším prienikom do

niektorých nádorových tkanív v porovnaní s metformínom [15,31–35].

Metformín v prevencii diabetes mellitus 2. typu

Priaznivý vplyv užívania metformínu na redukciu DM2T sa prvýkrát dokázal v štúdií DPP (Diabetes Prevention Program). Jeho preventívny účinok s poklesom incidence DM2T o 31 % bol však slabší v porovnaní so zmenou životného štýlu, zahŕňajúcou obmedzenie príjmu kaloricky výdatnej stravy a zvýšenie fyzickej aktivity, došlo k významnejšiemu zníženiu DM2T o 58 %. U chorých s porušenou glukózovou toleranciou (IGT – Impaired Glucose Tolerance) metformín v dávke 850 mg/deň znižuje rozvoj DM2T o 26–31 % a u žien s anamnézou gestačného diabetes mellitus (GDM – Gestation Diabetes Mellitus) až o 50 %, ale jeho účinok nebol v týchto štúdiách vyšší v porovnaní s režimovými opatreniami. V nedávno publikovanej čínskej štúdií však 2-ročné podávanie metformínu redukovalo konverziu IGT na DM2T o ďalších 17 % v porovnaní so zmenou životného štýlu. Metformín spolu s intenzívnou úpravou životného štýlu znižuje riziko vzniku DM2T o 50 %. Priaznivo pôsobí hlavne u obeznych jedincov s BMI > 35 kg/m² a hyperglykémiou nalačno; účinnejší je v mladších vekových skupinách do 60 rokov. Podľa názoru expertov preventívny účinok metformínu sa môže prejavovať aj pri ďalších prediabetických stavoch, ako sú hraničná glykémia nalačno (IFG – Impaired Fasting Glucose) a hranične zvýšený glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}). Metformín by bolo možné preventívne podávať na základe odporúčania medzinárodných diabetologických spoločností pri prediabetických stavoch s vysokým rizikom rozvoja DM2T, hlavne pri obezite s BMI ≥ 35 kg/m², glykémiou nalačno (FG – Fasting Glucose) ≥ 6,1 mmol/l, glykovaným HbA_{1c} ≥ 6 % podľa DCCT, vekom do 60 (25–59) rokov a u žien s GDM v anamnéze. Na Slovensku je v tejto indikácii povolený iba metformín s pozvoľným uvoľňovaním (DR – Delayed Release) u žien s anamnézou GDM ako liečba hradená pacientom [36–38].

Záver

Relevantné medzinárodné štandardy posúvajú metformín z prioritného postavenia lieku 1. voľby u všetkých pacientov s DM2T do pozície 1. voľby u pacientov s nízkym KV-rizikom a u pacientov s vysokým KV-rizikom je preferovaná inovatívna liečba gliflozínmi alebo GLP1-RA s dokázaným kardioprotektívnym a nefroprotektívnym benefitom. Metformín však stále zostáva dôležitým liekom v liečbe pacientov s DM2T pre svoj unikátny mechanizmus účinku spojený s aktiváciou AMPK, ktorým dopĺňa účinky aj nových anti-diabetík. Aj keď pre dôkazy jeho kardioprotektívneho a nefroprotektívneho účinku nie sú v porovnaní s novými anti-diabetikami dostupné dáta z dlhodobých a rozsiahlych randomizovaných štúdií, menšie štúdie a retrospektívne analýzy databáz tento jeho potenciál naznačujú. Podobne ako v prípadoch nových inovatívnych antiadia-

betík vykazuje v experimentálnych štúdiách priaznivý pleiotropný extraglykemický efekt spojený s priaznivou remodeláciou tukového tkaniva, protizápalovým a antiaterotrombotickým účinkom. Liečba pacientov s DM2T metformínom má aj potenciálny protinádorový účinok. Podávanie metformínu je odporúčané v medzinárodných štandardoch aj v prevencii DM2T u jedincov s prediabetickými stavmi.

Literatúra

1. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR et al. [American Heart Association]. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023; 148(20): 1636–1664. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186>>.
2. [American Diabetes Association]. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl 1): S158–S178. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc24-S009>>.
3. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1566–1576. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>>.
4. [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group]. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)>.
5. [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(9131): 854–865. Erratum in *Lancet* 1998; 352(9139): 1558. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)>.
6. [UK Prospective Diabetes Study Group]. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160): 703–713. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.703>>.
7. Kooy A, de Jager J, Leheret P et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 616–625. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.20>>.
8. Hong J, Zhang Y, Lai S et al. SPREAD-DIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1304–1311. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0719>>.
9. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1620–1629. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4337-9>>.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>>.
11. Martinka E, Tkáč I, Mokán M et al. Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. typu – 2023. *Forum Diab* 2023; 12(2): 93–133.
12. Ravindran S, Kuruvilla V, Wilbur K et al. Nephroprotective effects of metformin in diabetic nephropathy. *J Cell Physiol* 2017; 232(4): 731–742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcp.25598>>.
13. De Broe ME, Kajbaf F, Lalau J-D. Renoprotective effects of metformin. *Nephron* 2018; 138(4): 261–274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000481951>>.
14. Lv Z, Guo Y. Metformin and its benefits for various diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00191>>.
15. Giaccari A, Solini A, Frontoni S et al. Metformin benefits: Another example for alternative energy substrate mechanism? *Diabetes Care* 2021; 44(3): 647–654. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-1964>>.
16. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of amputation, blindness, severe kidney failure, hyperglycaemia, and hypoglycaemia: open cohort study in primary care. *BMJ* 2016; 352: i1450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1450>>.
17. Kwon S, Kim YC, Park JY et al. The Long-term Effects of Metformin on Patients With Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Care* 2020; 43(5): 948–955. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-0936>>.
18. Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of metformin use in diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21(12): 4239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms21124239>>.
19. Petrie JR, Rossing PR, Campbell IW. Metformin and cardiorenal outcomes in diabetes: A reappraisal. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(6): 904–915. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13984>>.
20. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1577–1585. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>>.
21. Kyriachenko Y, Falalyeyeva T, Korotkiy O et al. Crosstalk between gut microbiota and antidiabetic drug action. *World J Diabetes* 2019; 10(3): 154–168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4237/wjdv10.i3.154>>.
22. Cao TTB, Wu KC, Hsu JL et al. Effects of non-insulin anti-hyperglycemic agents on gut microbiota: A systematic review on human and animal studies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 573891. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.573891>>.
23. Galajda P, Mokán M. Metabolický syndróm, diabetes mellitus a pridružené ochorenia. QuickPrint: Martin 2020. ISBN 978– 80–972594–6–4.
24. Feng YY, Wang Z, Pang H. Role of metformin in inflammation. *Mol Biol Rep* 2023; 50(1): 789–798. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11033-022-07954-5>>.
25. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol* 2023; 19(8): 460–476. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4>>.
26. Luo P, Qiu L, Liu Y et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103(1): 69–72. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375>>.
27. Bramante CT, Buse J, Tamaritz L et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. *J Med Virol* 2021; 93(7): 4273–4279. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26873>>.
28. Jiang N, Chen Z, Liu L et al. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 173: 108619. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108619>>.
29. Naseri A, Sanaie S, Hamzehzadeh S et al. Metformin: new applications for an old drug. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2022; 34(2): 151–160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/jbcpp-2022-0252>>.
30. Marini C, Cossu V, Bauckneht M et al. Metformin and cancer glucose metabolism: At the bench or at the bedside? *Biomolecules* 2021; 11(8): 1231. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/biom11081231>>.
31. Monami M, Colombi C, Balzi D et al. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011; 34(1): 129–131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1287>>.
32. Galajda P, Mokán M, Michalovičová M et al. Nádorové ochorenia a poruchy metabolizmu glukózy. Quick Print: Martin 2014. ISBN 9788097096922.
33. Farmer RE, Ford D, Forbes HJ et al. Metformin and cancer in type 2 diabetes: A systematic review and comprehensive bias evaluation. *Int J Epidemiol* 2017; 46(2): 728–744. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw275>>.
34. Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudhe VV et al. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recur-

rence. *Diabetologia* 2017; 60: 1639–1647. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4372-6>>.

35. Ng CW, Jiang AA, Toh EMS et al. Metformin and colorectal cancer: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35(8): 1501–1512. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00384-020-03676-x>>.

36. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393–403. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012512>>.

37. Zhang L, Zhang Y, Shen S et al. [China Diabetes Prevention Program Study Group]. Safety and effectiveness of metformin plus lifestyle intervention compared with lifestyle intervention alone in preventing progression to diabetes in a Chinese population with impaired glucose regulation: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(8): 567–577. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00132-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00132-8)>.

38. American Diabetes Association. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities. Standards of care in diabetes – 2024. *Diabetes Care* 2024; 47 (Supplement 1): S43–S51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc24-S003>>.