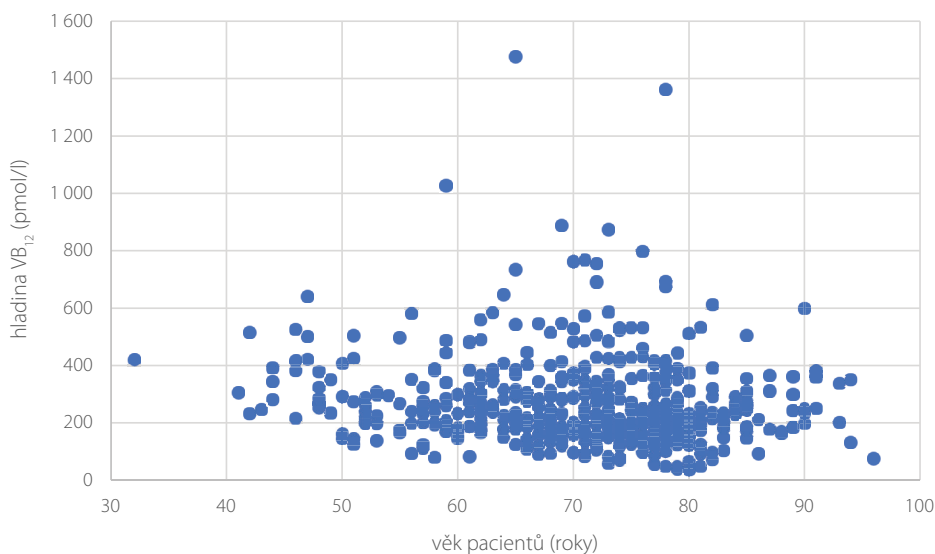


**Graf 4.** Bodový graf zachycující věk pacientů s T2DM (osa x) a hladinu VB<sub>12</sub> (osa y) v našem souboru**Tab. 3.** Roky užívání metforminu a denní dávka po dobu nejméně 6 měsíců podskupiny 81 osob se sníženou hladinou VB<sub>12</sub> (\**p* < 0,05)

Roky užití met.	< 10 roků	10–20 roků	> 20 roků
Počet v %	5,2%	6%	3,4%
Denní dávka met.	< 1 000 mg/d.	1 000–2 000 mg/d.	> 2 000 mg/d.
Počet v %	2%	4,5% *	7,8%

I u našeho souboru nemocných s T2DM v případě užití antidiabetické medikace šlo u 52 % z nich o metformin (Tab. 1).

Metformin si stále udržuje svoje dominantní postavení mezi antidiabetiky u T2DM, ve správné indikaci obstál ve zkoušce času a je stále používán v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky či inzulinem. Metformin je devátým nejčastěji předepisovaným lékem na světě. Odhaduje se, že tento lék dostává nejméně 120 milionů diabetiků.

Jeho použití v klinické praxi stále stoupá s ohledem na jeho vysokou efektivitu, snadnou dostupnost a relativně nízkou cenu (20). Patří mezi léky 1. volby, které představují zlatý standard (zejména u obézních diabetiků). Metformin – působí extrapancreaticky snížením glukoneogeneze v játrech, zvýšením glykogeneze a glukózové utilizace v tukové i svalové tkáni, omezením střevní absorpce, zlepšením dyslipidemie. Naše výsledky (graf 3), kde jeho užití činilo 52 % nemocných, jsou v plné shodě s doporučeními jiných autorů (6, 7, 13). Metformin je vhodný u obézních diabetiků, neboť působí i mírně anorekticky (21). Hypoglykemii nevyvolává. Je možno jej kombinovat s DPP4 inhibitory, pioglitazonem, sulfonylureou (SU), metiglinidy i inzulinem. Mezi kontraindikace jeho použí-

tí bude patřit: závažné renální selhání (eGFR < 0,5 ml/s); akutní stavy vyvolávající potenciálně změnu renálních funkcí jako dehydratace, těžká infekce, šok; onemocnění, která mohou vyvolávat tkáňovou hypoxii (akutní nemoc nebo akutní zhoršení chronické) jako dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, prodělaný infarkt myokardu, šok, porucha funkce jater atp. Nezbytné jsou pravidelné kontroly renálních funkcí, aby byla včas odhalena případná preexistující renální insuficience. Dále je nezbytné důsledné sledování klinického stavu a dalších krevních odběrů.

Podobně jako jiní autoři (13, 15, 22, 23) ukazují naše výsledky (graf 1) na významné zastoupení jedinců vyšších věkových ročníků s diabetem. Ze všech dispenzarizovaných diabetiků bylo ve věku ≥ 65 r. 70% a nad 80 r. 12,6%.

I když u našich nemocných s T2DM představoval metformin zlatý standard a lék 1. volby, pokud nebyl kontraindikován, byl užit u 52 % T2DM. Tab.1 ukazuje, že nemocní s metforminem byli mladší, měli vyšší stupeň obezity, T2DM se u nich objevil dříve a jeho trvání bylo delší, častěji byla přítomna polyneuropatie a počet užívaných léků byl vyšší (Tab. 1). HbA<sub>1c</sub> byl ve srovnání s jedinci bez metforminu lepší. I naše výsledky ve shodě

s jinými autory (18, 20) potvrzují správnost jeho užití u vhodných nemocných.

Mechanismus, kterým metformin snižuje hladiny vitamínu B<sub>12</sub> v séru, nebyl plně objasněn, ale nejpravděpodobnější hypotézou je, že metformin antagonizuje kationt vápníku a ten interferuje s membránovým účinkem komplexu IF-vitamin B<sub>12</sub>, který se váže na cubilinový receptor v terminálním ileu (20, 24). Prevalence deficitu VB<sub>12</sub> u léčby metforminem kolísá podle literatury mezi 6–50%. Každý další rok užívání metforminu byl spojen s 5% zvýšením pravděpodobného nedostatku VB<sub>12</sub>. Přestože vztah mezi deficitem VB<sub>12</sub> a metforminem je dobře prokázán, zůstávají stále výsledky studií o přesném účinku dávky a doby užívání metforminu nekonzistentní (25). K této rozporuplnosti v odborné literatuře přispívá i fakt, že neexistuje jednoznačný konsenzus definice deficitu VB<sub>12</sub> (26).

Na riziko deficitu VB<sub>12</sub> upozorňuje řada studií. Diabetes Prevention Program (DPP) a DPP Outcomes Study (DPPOS) představuje jednu z nejdelších a největších studií léčby metforminem (27). De Jager (28) již dříve upozornil, že metformin během 4,3 roku užívání snížil koncentraci VB<sub>12</sub> o 19%, zvýšil koncentraci homocysteinu o 5% a byl spojen s 11násobným rizikem poklesu hladiny VB<sub>12</sub> ve srovnání s placebem.

Nezjistili jsme ani významný rozdíl v případném poklesu hladin VB<sub>12</sub> mezi muži a ženami na rozdíl od Al Zoubiho (20), který nalezl u mužů nižší hladiny ve srovnání se ženami. U dospělých s normální funkcí gastrointestinálního traktu je biologická dostupnost vitamínu B<sub>12</sub> od 4,5% do 83% v závislosti na zdroji potravy a nasycení trávicích bílkovin (25). Jeho suboptimální koncentrace vedou k makrocytóze, neurologickým změnám, hyperhomocysteinemii a zvýšeným koncentracím kyseliny methylmalonové (25).

Pro pokles hladiny VB<sub>12</sub> se stále více jeví jako zásadní dlouhodobé užívání metforminu (≥ 6 měsíců) a jeho vysoké denní dávky (≥ 2 000 mg) (17, 27, 29). Nicméně v současné době nejsou k dispozici žádné jednoznačné pokyny pro screening VB<sub>12</sub> u pacientů léčených metforminem. Hraniční hodnoty hladin VB<sub>12</sub> přitom mohou vést jak k jeho podceňování, tak i přeceňování. My jsme se řídili při hodnocení (Tab. 2) doporučeními Infanteho (17), který uvádí jako nízkou hladinu VB<sub>12</sub> < 148 pmol/l a hladiny 148–221 pmol/l jako „hraniční nebo mezní nedostatek“. Podobně