

Metformina a przewlekła niewydolność nerek: historia wyborów i brzydkiego kaczątka

James G. Heaf, MD, DMSc i Wim van Biesen, MD, DMSc

W SKRÓCIE

Większość zaleceń nie zezwala na stosowanie metforminy w mocznicy ze względu na zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej. Nie istnieją jednak żadne teoretyczne ani eksperymentalne dowody na negatywny wpływ metforminy na metabolizm mleczanów ani też żadne inne epidemiologiczne dane dotyczące zwiększonego ryzyka kwasicy mleczanowej. Ponieważ metformina zmniejsza częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność w cukrzycy typu 2, nie istnieją powody, aby azotemię traktować jako przeciwwskazanie do jej stosowania.

Wymóg wysokiej jakości opieki medycznej w życiu codziennym wymaga często dokonywania wyborów. W takich przypadkach w grę wchodzi wiele czynników, z których niektóre oparte są na dowodach (jeśli są dostępne), inne na przekonaniu (ponieważ ja tak mówię), a jeszcze inne nawet na uprzedzeniach. Gdy obserwujemy perypetie metforminy, uderza fakt, że potencjalnie bardzo użyteczny lek został wycofany ze stosowania u osób, które mogłyby odnieść korzyść z jego stosowania, z powodu uprzedzeń zapoczątkowanych przez nieprawidłową interpretację dowodów i podejmowanie nieuzasadnionych wyborów. Staje się to jeszcze bardziej widoczne, kiedy zauważymy, że dowody na poparcie lub odrzucenie tej postawy po prostu nie istnieją, a istotna część populacji z przewlekłą chorobą nerek choruje również na cukrzycę.

Ten artykuł będzie próbą uzasadnienia stanowiska, że jeśli stosuje się ją w odpowiedni sposób, „brzydkie kaczątko” metformina ma ogromny potencjał w leczeniu chorych na cukrzycę z przewlekłą niewydolnością nerek.

Analogicznie przeanalizujemy następujące (fikcyjne) argumenty:

1. Powszechnie wiadomo, że stosowanie apozepamu, leku psychoaktywnego, przez kierowców zwiększa ryzyko wypadków samochodowych.
2. Zdarzają się kierowcy odpowiedzialni za wypadki samochodowe, którzy przyjmują cytalopram, będący także substancją psychoaktywną.
3. Ryzyko wypadku samochodowego zwiększa się przy złych warunkach pogodowych.
4. Z tego powodu osoby, które prowadzą pojazdy przy złych warunkach pogodowych, nie powinny być leczone cytalopramem.

James G. Heaf, MD, DMSc, jest głównym konsultantem w Department of Nefrology w Herlev Hospital, University of Copenhagen, Dania. Profesor Wim van Biesen, DM, DMSc, jest profesorem klinicznym w Department of Internal Medicine, Renal Division, University of Gent, Belgia.

Uważni czytelnicy już zauważyli kilka błędów logicznych tej argumentacji. Z faktu, że apozepam należy do tej samej grupy leków nie wynika, że cytalopram ma te same właściwości upośledzające koncentrację. Cytalopram jest powszechnie stosowanym lekiem, wypadaloby więc przeprowadzić chociaż jedno kontrolowane badanie przed wysunięciem postulatu, że jego stosowanie zwiększa ryzyko wypadków samochodowych. Jeśli nawet cytalopram zwiększa to ryzyko, ten fakt powinien być rozpatrzony pod kątem potencjalnie profilaktycznego działania zapobiegającego samobójstwom.

Te same argumenty wydają się bezkrytycznie stosowane wtedy, gdy rezygnuje się ze stosowania metforminy w sytuacji zwiększonego ryzyka kwasicy mleczanowej (np. w przypadku niewydolności serca, marskości wątroby i przewlekłej niewydolności nerek). Tym razem argumenty są następujące:

1. Powszechnie wiadomo, że fenformina powoduje kwasicę mleczanową.
2. Fenformina jest biguanidem.
3. Metformina jest biguanidem.
4. Zdarzają się chorzy przyjmowani do szpitala z powodu kwasicy mleczanowej, którzy przyjmują metforminę.
5. Metformina jest szczególnie niebezpieczna, jeśli u chorego występuje azotemia.
6. Z tego powodu chorzy z azotemią i cukrzycą nie powinni być leczeni metforminą.

Należy jasno powiedzieć, że coś jest nie w porządku z logiczną sekwencją tego rozumowania. Poniżej postaramy się przeanalizować argumentację tak, aby dojść do bardziej rozsądnych wniosków.

Twierdzenie 1 i 2: „Fenformina, biguanid, powoduje kwasicę mleczanową”

Biguanidy są użytecznymi przeciwcukrzycowymi lekami dostępnymi. Zwiększają insulinowrażliwość, redukują jelitowe wchłanianie glukozy, zwiększają wchłanianie glukozy przez

komórki i zmniejszają wątrobową glukoneogenezę. Epizody hipoglikemiczne są względnie rzadkie.

Szybko wykazano, że fenformina, jeden z najstarszych biguanidów, zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej (129/100 000 pacjentolat),¹ stanu zagrażającego życiu, związanego z ok. 50% śmiertelnością. Powodem tego jest hamowanie przez fenforminę wątrobowej fosforylacji oksydatywnej, czego skutkiem jest wtórne zwiększenie wytwarzania mleczanów na drodze beztlenowej. Z tego powodu fenformina nie jest już dostępna na rynku.

Twierdzenie 3: „Metformina także należy do biguanidów”

Ponieważ metformina także jest biguanidem, hamuje wątrobową glukoneogenezę przez zmniejszenie wątrobowego wchłaniania mleczanów, jednak bez upośledzenia wewnątrzkomórkowego (beztlenowego) wytwarzania mleczanów.² U chorych na cukrzycę zarówno podstawowa przemiana i utlenianie mleczanów, jak i całkowita przemiana mleczanów i ich utlenianie, badane w trakcie kłamy insulinowej, były podobne przed i po leczeniu metforminą.³ Metformina wykazuje także dodatkowe działanie w postaci redukcji masy ciała.⁴

W badaniu porównawczym 60 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych fenforminą zostało przedstawionych na metforminę w odpowiadających dawkach.⁵ Stężenie p-mleczanu, które rosło stopniowo podczas stosowania fenforminy (28 mg/dl, prawidłowe 9-18 mg/dl) zmalało do 15 mg/dl po 4 tygodniach od przestawienia na metforminę. W innym badaniu⁶ ćwiczenia fizyczne doprowadziły do wzrostu stężenia p-mleczanu z 18 do 50 mg/dl u osób z nieleczoną cukrzycą typu 2. Ten wzrost był istotnie większy u osób leczonych fenforminą (22-68 mg/dl), podczas gdy zmiana stężenia p-mleczanu u chorych leczonych metforminą była identyczna jak u osób nieleczonych. W kontrolowanym randomizowanym badaniu trwającym 29 tygodni DeForonzo i Goodman⁷ nie wykazali różnic w stężeniu mleczanów u chorych leczonych metforminą.

Wiadomo, że sama cukrzyca sprzyja zwiększeniu stężenia mleczanu. Cusi i wsp.³ wykazali, że stężenie mleczanu wynoszące 9 mg/dl u chorych z nieleczoną cukrzycą typu 2 było dwukrotnie większe niż w zdrowej grupie kontrolnej. Pacjenci zostali następnie przydzieleni losowo do grupy przyjmującej metforminę lub placebo przez 15 tygodni. Nie stwierdzono zmian w stężeniu p-mleczanu, metabolizmie mleczanów ani ich utlenianiu w żadnej z grup. Wyciągnięto wnioski, że metformina nie ma wpływu na metabolizm mleczanów lub glukoneogenezę z mleczanów zarówno w stanie spoczynku, jak i podczas stymulacji insuliną. Przegląd⁸ wszystkich przypadków kwasicy mleczanowej związanych ze stosowaniem biguanidów odnotowanych w latach 1959-1977 obejmuje 330 przypadków, z których 281 było związanych ze stosowaniem fenforminy, 30 buforminy, a 12 metforminy. Spośród opisanych przypadków 65% wiązało się z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Związek kwasicy mleczanowej z metforminą, nawet jeśli wyjściowo istotniejszy, jest znacznie słabszy niż w przypadku fenforminy.

Twierdzenie 4: „Wśród chorych na cukrzycę leczonych metforminą dochodzi do rozwoju kwasicy mleczanowej”

Do powstania mleczanu dochodzi wtedy, kiedy metabolizm pirogronianu jest zahamowany (np. w przypadku cukrzycy lub głodu^{9,10}), ale także wtedy, gdy synteza pirogronianu jest zwiększona (np. w trakcie terapii insuliną). Wytwarzanie mleczanu w tkance mięśniowej chorego na cukrzycę jest zwiększone zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku fizycznego.^{11,12} Cukrzyca sama w sobie zwiększa zatem ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej.

Badanie pochodzące z trzech stanów w Stanach Zjednoczonych (Hawaje, Oregon i Georgia) przeprowadzone w latach 1993-1994, kiedy biguanidy były niedostępne na tym terenie, wykazały siedem przypadków (cztery pewne, a trzy możliwe) kwasicy mleczanowej u chorych na cukrzycę typu 2 obserwowanych w sumie przez 41 426 pacjentolat. Wszystkie przypadki były związane z ciężką postacią choroby. Wyliczona częstość 10-17/100 000 pacjentolat może być odniesiona do naturalnej częstości występowania kwasicy mleczanowej w niewyselekcjonowanej grupie chorych na cukrzycę typu 2.

Aguilar i wsp.¹⁴ badali częstość występowania nieketonowej kwasicy w 609 przypadkach nagłych przyjęć do szpitala chorych na cukrzycę typu 2. Częstość wynosiła 2,9% wśród leczonych pochodnymi sulfonilomocznika, 4,8% wśród leczonych insuliną i 0% w grupie przyjmującej metforminę. Autorzy wnioskują, że stosowanie metforminy nie jest związane ze zwiększeniem ryzyka kwasicy mleczanowej, której główną przyczyną była ostra choroba.

Bodmer i wsp.¹⁵ wykazali, że częstość występowania kwasicy mleczanowej w trakcie stosowania pochodnych sulfonilomocznika była większa niż w przypadku metforminy. Co więcej, ryzyko hipoglikemii było trzykrotnie większe i, jak to podkreślano, ryzyko zgonu w przypadku hipoglikemii w trakcie stosowania pochodnych sulfonilomocznika jest przynajmniej tak samo duże jak ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej w trakcie stosowania metforminy.¹⁶

Lalau i wsp.¹⁷ analizowali stężenia metforminy u 14 chorych przyjętych do szpitala z powodu kwasicy mleczanowej. Nie wykazano związku między kwasycą mleczanową a stężeniem metforminy. Ani ciężkość obrazu klinicznego, ani też stopień akumulacji metforminy nie pozwalały na prognozowanie przeżycia, a rokowanie zależało raczej od ciężkości współwystępujących stanów patologicznych. Wydaje się to logiczne, ponieważ metformina hamuje wątrobowy wychwyty (pochodzących z zewnątrz) mleczanów, ale nie upośledza wewnątrzwątrobowego ich metabolizmu, dlatego do wywołania kwasicy potrzebne są współlistniejące zewnętrzne jej przyczyny (np. głęboki wstrząs).

To i inne badania poświęcone epidemiologii kwasicy mleczanowej zależnej od metforminy przytoczono w tabeli. Salpeter i wsp.¹⁸ analizowali wszystkie kontrolowane badania porównujące metforminę z innymi metodami leczenia lub placebo, przeprowadzone w latach 1959-2002. W żadnym ze 194 badań – zarówno w zakresie 38 893 pacjentolat w grupie metforminy, jak też w przypadku 30 109 pacjentolat z grupy kontrolnej – nie stwierdzono ani jednego przypadku kwasicy mleczanowej. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu p-mleczanu między tymi dwiema grupami

TABELA. Epidemiologia kwasicy mleczanowej

Autor	Lokalizacja	Leczenie	Rok	Przypadki (n)	Pacjentolata (n)	Zapadalność na 100 000 pacjentolat
Brown ¹³	Stany Zjednoczone	Bez biguanidów	1993-1994	4(7)	41 426	9,7 (16,9)
Bergman ¹	Szwecja	Metformina	1975-1977	2(3)	20 548	9,7 (14,6)
Wilholm ³⁰	Szwecja	Metformina	1977-1991	18	249 400	7,2
Stang ³¹	Kanada	Metformina	1980-1995	2	22 296	8,9
Misbin ³²	Stany Zjednoczone	Metformina	1995-1996	47	Okolo 1 000 000	4,7
Bodmer ¹⁵	Stany Zjednoczone	Metformina Pochodne sulfonylomocznika	1994-2006	5	50 048	3,3 4,8
Aguilar ¹⁴	Meksyk	Metformina Pochodne sulfonylomocznika	1987-1990			0,0* 2,9*
Salpeter ¹⁸	Świat	Metformina	1959-2002	0	36 893	0,0

Dane w nawiasach zawierają prawdopodobną liczbę przypadków. *Na 100 nagłych przyjęć.

ani też różnic w stężeniu p-mleczanu między badaniami. Projekt powtórzono w 2010 roku, uzyskując identyczne wyniki, tym razem włączając 347 badań kontrolowanych (70 490 pacjentolat w grupie metforminy i 55 451 w grupie kontrolnej).¹⁹ Rzeczywistą zapadalność na kwasicę obliczono na <4,3/100 000 pacjentolat.

Istnieje oczywiście potencjalne wytłumaczenie faktu, że przypadków kwasicy mleczanowej związanych ze stosowaniem metforminy jest tak mało, ponieważ pacjenci z grup zwiększonego ryzyka nie są już leczeni metforminą. W opiece podstawowej przeciwwskazania są często ignorowane. I tak u 51-73% chorych leczonych metforminą istnieje jedno przeciwwskazanie, a u 19% występuje niewydolność nerek.²⁰⁻²² W metaanalizie Salpetera i wsp.¹⁸ niewydolność nerek nie była powodem odstawienia metforminy w 44% badań.

Twierdzenie 5: „Metformina jest szczególnie niebezpieczna w niewydolności nerek”

Do kwasicy mleczanowej dochodzi wtedy, kiedy perfuzja lub utlenowanie tkanek są zmniejszone i dlatego często występuje podczas uogólnionych napadów padaczkowych (typu grand mal), w niewydolności serca, w niedotlenieniu spowodowanym chorobą płuc, wstrząsie hipowolemicznym i w posocznicy.²³ Mleczany są metabolizowane w wątrobie, dlatego w rozwoju kwasicy mleczanowej uczestniczą także marskość i niewydolność wątroby. Obniżenie wewnątrzkomórkowego pH (np. podczas leczenia fenforminą) zmienia wątrobę w organ wytwarzający mleczany.²⁴

Mleczany są metabolizowane w nerkach, ale jedynie w niewielkim odsetku. Nerkowe wydalanie mleczanów wzrasta w trakcie kwasicy mleczanowej.²⁵ Występująca wcześniej kwasica mleczanowa będzie więc zaostrzona w przypadku współistnienia niewydolności nerek. Metformina wydalana jest przez nerki. Potencjalną rolę mogłoby więc odgrywać w przypadku metforminy zatrucie tym lekiem. W badaniu obejmującym 20 przypadków kwasicy mleczanowej związanej ze stosowaniem metforminy jedynie u 7 chorych wykazano zwiększone stężenie metforminy we krwi, u pozostałych

chorych stężenie było prawidłowe lub mniejsze.²⁶ W kilku przypadkach potwierdzono, że metformina nie powoduje zwiększenia stężenia p-mleczanów, nawet u osób starszych lub z upośledzoną czynnością wątroby.¹⁸

W każdym przypadku prosta redukcja dawki metforminy w celu korekty stężenia leku w surowicy byłaby wystarczającą, aby uniknąć intoksykacji. Nie sam lek, ale raczej sposób, w jaki jest stosowany, świadczy o jego szkodliwości.

Ogromna większość przypadków kwasicy mleczanowej związanej ze stosowaniem metforminy występuje w związku z ciężkim stanem chorego na cukrzycę, podczas którego dochodzi do upośledzenia czynności układu krążenia, wątroby, płuc lub nerek. Zawsze w tych okolicznościach występują co najmniej dwa czynniki predysponujące. Metforminę należałoby zatem nazwać nie sprawcą, ale raczej jedynie świadkiem zajścia.

Twierdzenie 6: „Chorzy z niewydolnością nerek nie powinni być leczeni metforminą”

Dyskusja na temat istotnych przeciwwskazań do stosowania metforminy mogłaby być jedynie akademicka, gdyby metformina była tylko jednym z wielu podobnych doustnych leków przeciw cukrzycowym. Metformina ma jednak indywidualną zdolność redukcji śmiertelności wśród chorych na cukrzycę typu 2 z nadwagą. W badaniu UK Prospective Diabetes Study²⁷ randomizowano 753 otyłych chorych na cukrzycę typu 2 do grup: leczonej metforminą lub placebo. Po 10 latach względna redukcja ryzyka w grupie metforminy wyniosła 39% dla zawału serca ($p=0,01$) i 36% dla zgonu ($p=0,01$). Obserwację kontynuowano przez kolejne 10 lat.²⁸ Po tym czasie redukcja ryzyka wyniosła 21% dla powikłań związanych z cukrzycą ($p=0,01$), 33% dla zawału serca ($p=0,005$) i 27% dla zgonu ($p=0,002$).

Prawie 10% chorych uniknęło wszystkich tych powikłań po 20 latach, co przekłada się na 500 uratowanych istnień ludzkich na 100 000 pacjentolat. Nawet gdyby ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej związanej ze stosowaniem metforminy było zwiększone 10-krotnie, byłoby i tak akceptowalne w porównaniu do prawdopodobnych korzyści.

Decyzja o włączeniu metforminy do leczenia w przypadku przewlekłej choroby nerek nie obyła się bez precedensu. W Indiach istnieją takie obszary, na których insulina jest niedostępna z powodów ekonomicznych i metformina stanowi standardowe leczenie w przewlekłej chorobie nerek w stadium 3 i 4 (przesączanie kłębuszkowe [GFR] na poziomie 15-60 ml/min). Donoszono o ponad 1000 takich chorych bez żadnego przypadku kwasicy mleczanowej.²⁹ Holenderskie zalecenia zezwalają obecnie na stosowanie metforminy w przewlekłej chorobie nerek w stadium 3 (GFR 30-60 ml/min).

Jedyną zastrzeżeniem, jakie chcielibyśmy wysunąć, to stosowanie środków cieniujących w przypadku chorych leczonych metforminą. Mimo że nie jest jasne, czy zachodzi rzeczywista konieczność odstawienia metforminy na 48 h przed podaniem środka cieniującego, trudno dopatrzeć się jakiegokolwiek szkody w tym postępowaniu i należy przyznać, że istnieje ryzyko dalszego ograniczenia czynności nerek i akumulacji metforminy.

Podsumowanie

Z powyższego wyводу wynika jasno, że istnieje niewiele, jeśli w ogóle, teoretycznych powodów usprawiedliwiających twierdzenie, że metformina ma wpływ na częstość występowania kwasicy mleczanowej, a także, że brakuje w tym względzie dowodów epidemiologicznych. Jeśli istnieje jakiś wpływ, to jest on raczej niewielki.

Metformina ma udowodniony korzystny wpływ na wyniki leczenia chorych na cukrzycę typu 2 i nie istnieje żaden inny alternatywny lek o lepszym profilu. Nie ma powodu, aby przypuszczać, że korzystny wpływ metforminy na chorych na cukrzycę typu 2 z nadwagą nie powinien być rozszerzony na chorych z niewydolnością nerek. Wręcz przeciwnie, ponieważ niewydolność nerek predysponuje do insulinooporności, ta grupa chorych mogłaby potencjalnie odnieść największe korzyści z tego leczenia.

Ponieważ metformina wydalana jest przez nerki, dawka terapeutyczna w przypadku przewlekłej choroby nerek powinna być mniejsza. Nie ma powodu, aby azotemia pozostawała przeciwwskazaniem do stosowania metforminy, jeśli jest ona stosowana mądrze. Tym, czego potrzebujemy, są randomizowane badania albo co najmniej dobrze przygotowany rejestr, aby przeprowadzić badanie porównawcze na ten istotny temat. Nasze brzydkie kaczątka może przemienić się w białego łabędzia, jeśli dokonamy odpowiednich wyborów.

Clinical Diabetes, Vol. 29, No. 3, 2011, Metformin and Chronic Renal Impairment: A Story of Choices and Ugly Ducklings.

Piśmiennictwo

1. Bergman U, Boman G, Wiholm B-E: Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. *BMJ* 2:464-466, 1978
2. Stumvoll M, Nutjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333: 550-554, 1995
3. Cusi K, Consoli A, Defronzo RA: Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4059-4067, 1996

4. Johansen K: Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 22:33-37, 1999
5. Velussi M, Cernigoi AM, Viezzoli L, Caffau C: Median-term (4 months) treatment with glibenclamide + metformin substituting for glibenclamide + phenformin lowers the lacticemia levels in type-2 diabetics (NIDDM). *Clin Ter* 141:483-492, 1992
6. Pilger E, Schmid P, Goebel R: Effect of biguanide therapy on lactate metabolism during graded submaximal ergometric testing. *Acta Med Austriaca* 5:91-95, 1978
7. DeFronzo RA, Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333:541-549, 1995
8. Luft D, Schmülling RM, Eggstein M: Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics. *Diabetologia* 14:75-87, 1978
9. Garland PB, Newsholme EA, Randle PJ: Regulation of glucose uptake by muscle. *Biochem J* 93:665-678, 1964
10. Berger M, Hagg SA, Goodman MN, Ruderman NB: Glucose metabolism in perfused skeletal muscle. *Biochem J* 15:191-202, 1976
11. Wahren J, Hagenfeldt L, Felig P: Splanchnic and leg exchange of glucose, amino acids, and free fatty acids during exercise in diabetes mellitus. *J Clin Invest* 55:1303-1314, 1975
12. Berger M, Berchtold P, Cüppes JH: Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetes. *Diabetologia* 13:355-365, 1977
13. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P: Lactate acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21:1659-1663, 1998
14. Aguilar C, Reza A, Garcia JE, Rull JA: Biguanide related lactic acidosis: incidence and risk factors. *Arch Med Res* 23:19-24, 1992
15. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR: Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia. *Diabetes Care* 31:2086-2091, 2008
16. Campbell IW: Metformin and the sulphonylureas: the comparative risk. *Horm Metab Res Suppl* 15:105-111, 1985
17. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, de Cagny B, Rigaud JP, Bleichner G, Chauveau P, Dulbecco P, Guérin C, Haegy JM, Loirat P, Marchand B, Ravaud Y, Weyne P, Fournier A: Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 18:779-784, 1995
18. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 163:2594-2602, 2003
19. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002967, 2010
20. Eurich DT, Tsuyuki RT, Majumdar SR, McAlister FA, Lewanczuk R, Shibata MC, Johnson JA: Metformin treatment in diabetes and heart failure: when academic equipoise meets clinical reality. *Trials* 10:12-18, 2009
21. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ: Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 20:925-928, 1997
22. Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egbert EH: Contraindications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med* 16:692-696, 1999
23. Kreisberg RA: Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med* 92 (Part 1):227-237, 1980
24. Lloyd MH, Iles RA, Simpson BR, Strunin JM, Layron JM, Cohen RD: The effect of stimulated metabolic acidosis on intracellular pH and lactate metabolism in the isolated perfused rat liver. *Clin Sci Mol Med* 45:543-549, 1973
25. Yudkin J, Cohen RD, Slack B: The haemodynamic effects of metabolic acidosis in the rat. *Clin Sci Mol Med* 50:177-184, 1976
26. Lambert H, Isnard F, Delorme N, Claude D, Bollaert PE, Straczek J, Larcan A: Physiopathological approach to pathological hyperlactatemia in the diabetic patient: value of blood metformin. *Ann Fr Anest Reanim* 6:88-94, 1987
27. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998
28. Holman RR, Paul SK, Bethel A, Mathews DR, Niel HAW: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008
29. Mani MK: Metformin in renal failure: weigh the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 24:2287-2288, 2009
30. Wilholm B-E, Myrhed M: Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977-1991. *Eur J Clin Pharm* 44:589-591, 1993
31. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D: Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 22:925-927, 1999
32. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA: Lactate acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 338: 265-266, 1998