

ARTICOLI ORIGINALI

Incidenza di acidosi lattica in corso di terapia con metformina. 15 mesi di osservazione



Giovanni Mosconi¹, Camilla Gambaretto¹, Loretta Zambianchi¹, Francesca Lifrieri¹, Marco De Fabritiis¹, Stefania Cristino¹, Claudio Americo¹, Veronica Sgarlato², Antonio Giudicissi², Dino Docci²

(1) U.O. Nefrologia Dialisi Ospedale Morgagni-Pierantoni Forlì

(2) U.O. Nefrologia Dialisi Ospedale Bufalini Cesena

Corrispondenza a: Dott. Giovanni Mosconi ; U.O. Nefrologia e Dialisi Ospedale Morgagni-Pierantoni Via C. Forlanini 34 Forlì; Tel:+39 0543735312 / +39 0543735300 Fax:+39 0543734066 Mail: giovanni.mosconi@auslromagna.it

Abstract

Introduzione La metformina costituisce il farmaco di prima scelta nel diabete tipo 2. Il farmaco è eliminato per via renale ed il suo impiego richiede cautela in presenza di riduzione del filtrato glomerulare; un accumulo può associarsi a quadri di acidosi lattica, complicanza gravata da alta mortalità.

Metodi In un periodo di 15 mesi abbiamo analizzato retrospettivamente, in un bacino di utenza di 390.000 persone, i casi di acidosi lattica in corso di terapia con metformina giunti in Pronto Soccorso; abbiamo valutato le caratteristiche dei pazienti, i fattori di rischio, l'outcome.

Risultati Sono stati registrati 11 casi (incidenza 60/anno/100.000 pazienti). 10 pazienti presentavano una insufficienza renale acuta secondaria a disidratazione. Nessun paziente mostrava controindicazioni assolute al trattamento con metformina, ma molti avevano almeno un fattore di rischio per evento acuto nefrologico. 10 pazienti venivano trattati con emodialisi. La mortalità complessiva è stata del 36%.

Conclusioni Nella nostra esperienza si evidenzia una incidenza superiore a quanto riportato in letteratura verosimilmente correlabile con l'esteso impiego in pazienti sempre più fragili. Si conferma la necessità di una stretta aderenza alle indicazioni prescrittive con particolare attenzione, non solo al livello di funzionalità renale al momento della prescrizione, ma anche alla concomitante presenza di fattori di rischio (età >80 anni, uso di ace-inibitori, sartani, diuretici). Si evidenzia l'importanza di eventi clinici acuti e si ribadisce la necessità di un'adeguata educazione del paziente e dei familiari nella gestione dell'evento acuto.

Parole chiave: acidosi lattica, diabete, dialisi, insufficienza renale, metformina

Metformin-associated lactic acidosis

Introduction Metformin is the first choice drug in type II diabetes. This drug has a renal excretion and its use requires caution in a setting of glomerular filtration rate reduction; an accumulation can be associated with a lactic acidosis, complication burden with a high rate mortality.

Methods In a user base of 390.000 people we reviewed all the cases of metformin-associated lactic acidosis treated at the First Aid in a 15 months period; we considered the patients characteristics, their risk factors and the outcome.

Results We observed 11 cases (incidence 60/year/100.000 patients). 10 had an acute renal failure due to dehydration. None had absolute contraindications to metformin, but most of the patients had at least one

risk factor for acute kidney injury. 10 patients had been treated with hemodialysis. The total mortality rate was 36%.

Conclusions In our experience we found a higher incidence compared to literature, probably because of the widespread use of this drug in more and more fragile patients. We confirm the need of a strict adherence to prescription with a specific attention, not only to renal function, but also to the concomitant presence of risk factors (age over 80, use of Ace-inhibitors, angiotensin receptor blockers and diuretics). We draw the attention to the importance of acute clinical events and we reaffirm the need of an adequate education of the patient and his relatives for a better management of the acute event.

Key words: diabetes, dialysis, lactic acidosis, metformin, renal failure

Introduzione

La metformina viene indicata dalle principali Linee Guida come farmaco di prima scelta nel paziente affetto da diabete mellito di tipo II [1] [2]. Presenta un buon rapporto costo/benefici. Il suo impiego induce un controllo dei valori glicemici attraverso una ridotta produzione epatica di glucosio, una miglior utilizzazione periferica, una riduzione dell'assorbimento intestinale, una miglior risposta secretoria del pancreas; favorisce inoltre un decremento ponderale e non comporta un aumentato rischio di ipoglicemia. Un trattamento precoce con metformina riduce la morbilità cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause nei pazienti con nuova diagnosi di diabete II [3] [4]. Sono tuttavia presenti quadri clinici che comportano cautela nell'impiego di metformina quali alterazioni epatiche, insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco, ipossia tissutale periferica. Ampiamente dibattuto è l'impiego in presenza di ridotta funzionalità renale [5] in quanto il farmaco viene eliminato immutato per oltre il 90% attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare [6]. Mentre non sono previste limitazioni nei primi stadi di nefropatia (CKD stadio I e II), [1] [2] [7] la maggior parte delle linee guida controindicano l'impiego di metformina con eGFR <30; viene consigliata prudenza al di sotto di 60 ml/min [8] [9]. L'accumulo di metformina comporta un aumentato rischio di acidosi lattica, complicanza gravata da alta mortalità; tra i possibili meccanismi fisiopatologici l'inibizione della gluconeogenesi e l'inibizione dell'attività di fosforilazione mitocondriale. L'esatta correlazione tra metformina ed acidosi lattica non è peraltro definita con sicurezza [10] [11] (full text). Molti quadri di acidosi lattica sono del tutto indipendenti dall'accumulo di metformina [12], la individuale risposta è molto variabile [13] (full text), non tutti i casi di accumulo di metformina determinano un quadro di acidosi lattica [14] (full text) [15] [16], i livelli ematici non sono correlati con la mortalità [17] [18]. L'inquadramento diagnostico comporta difficoltà a discriminare quadri di acidosi lattica "in corso di metformina" o "da metformina" [19]. L'incidenza finora riportata di acidosi lattica da metformina è mediamente di 1 - 10 casi ogni 100.000 pazienti trattati/anno [20] [21] con una mortalità che può superare il 50% [12]. Una metanalisi del 2010 [21] conclude che l'incidenza di acidosi lattica in corso di terapia metformina non risulta superiore a quella riscontrata con l'impiego di altri antidiabetici. Negli ultimi anni si è registrato un incremento delle richieste di intervento nefrologico per trattamento dialitico di quadri di acidosi lattica in corso di terapia con metformina [22] [23] (full text) [24]. L'argomento merita particolare attenzione per l'aumentata tendenza all'impiego di metformina anche in fasce di età molto avanzate, nelle quali si registra una elevata prevalenza di nefropatia cronica. Alla luce di queste considerazioni abbiamo analizzato la nostra recente esperienza circa l'incidenza di acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina.

Metodi

È stata effettuata una valutazione retrospettiva della durata di 15 mesi (Gennaio 2013 - Marzo 2014) sulla incidenza di acidosi lattica in corso di terapia con metformina in un territorio con un bacino di utenza di 390.000 abitanti (Aziende Sanitarie di Forlì e di Cesena). Nella popolazione di riferimento sono stati valutati la prevalenza di diabete ed i consumi di metformina (distribuzione diretta del farmaco, distribuzione sul territorio). Sono stati registrati tutti i casi di acidosi lattica in corso di terapia con metformina giunti alla osservazione dei Pronto Soccorso (2 principali Ospedali cui afferiscono altri 5 presidi sparsi sul territorio). La diagnosi di acidosi lattica veniva posta in presenza di un pH arterioso $<7,35$ e una lattacidemia >5 mmol/L. Sono state analizzate le caratteristiche anagrafiche dei pazienti, le comorbidity, la posologia della metformina e la terapia concomitante, la funzione renale alla prima prescrizione, la tipologia di monitoraggio (Centro Antidiabetico, Medico di Medicina Generale), il tempo intercorso tra acidosi lattica ed ultimo controllo clinico e funzionale; sono stati valutati i problemi clinici che hanno favorito l'evento acuto, gli approcci terapeutici, l'outcome (sopravvivenza paziente, ripresa funzionalità renale) e la durata della degenza.

Risultati

Al 31/12/2013 nel bacino d'utenza analizzato il numero pazienti diabetici era di 22.885; la metformina era impiegata in 14.646 pazienti (64% della popolazione diabetica) dei quali 7469 in monoterapia ipoglicemizzante ed i restanti 7177 in associazione con almeno un altro farmaco antidiabetico.

Nel periodo di 15 mesi sono stati registrati 11 casi di acidosi lattica (7 donne, 4 uomini); in 1 caso si trattava di sovradosaggio a scopo autolesivo. La incidenza complessiva risulta di 60 casi/anno/100.000 pazienti in trattamento; escludendo il caso di assunzione volontaria l'incidenza scende a 55 casi/anno/100.000 pazienti. L'età media dei pazienti eradi 79 anni (range 72-90 anni). Tutti i pazienti erano in trattamento con metformina da oltre 1 anno complessivamente con una buona tolleranza al farmaco; il dosaggio domiciliare era di 2.1 ± 0.40 g/die (range 1.7-2.5 g/die). 4 pazienti erano seguiti da un Centro Antidiabetico e 7 dai Medici di Medicina Generale. Al momento della prima prescrizione il valore medio di eGFR era 72 ± 16 ml/mi/1,73 mq (CKD-EPI); in 3 pazienti l'eGFR era fra 30-60, nessun paziente presentava un eGFR <30 come riportato in Tabella 1. Nel corso del monitoraggio precedente l'evento acuto non si riscontravano variazioni di rilievo della creatinina plasmatica (ultima creatinina 0.9 ± 0.2 mg/dl). Il tempo intercorso tra l'ultimo controllo della funzione renale e l'evento acuto variava da 7 a 307 giorni (media 100 ± 88 giorni).

Tra le comorbidity era presente ipertensione arteriosa in 8 pazienti, cardiopatia ischemica o ipertensiva in 10, insufficienza cardiaca classe NYHA 2-3 in 4, ipertensione arteriosa in 8, dislipidemia in 7; si riscontrava inoltre un'età >80 anni in 6 pazienti ed un eGFR <60 in 3 (Figura 1). Nessun paziente presentava deficit neurologici prima dell'evento acuto. Le principali classi di farmaci domiciliari sono riportate in Figura 2.

All'arrivo in Pronto Soccorso 10 pazienti presentavano una insufficienza renale acuta (creatinina media 7.0 ± 3.5); in 1 caso (assunzione volontaria del farmaco per tentato suicidio) si registrava una funzione renale normale. Tutti i 10 pazienti con insufficienza renale acuta avevano manifestato nei giorni precedenti problemi gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito) e presentavano un quadro di disidratazione. Il valore medio di pH era 7.03 ± 0.22 (range 6.72-7.26), la lattacidemia 14.8 ± 4.8 (range 9,1-22,2 mmol/L), il potassio 4,1 a 8,0 mEq/L. La PA sistolica era ≤ 100 mmHg in 7 pazienti (Tabella 2). Non sono state evidenziate altre

cause acute di acidosi (sepsi, ipossia/ischemia periferica, insufficienza respiratoria). Nessun paziente aveva ridotto o sospeso la metformina in corso di patologia intercorrente. Tutti i pazienti venivano sottoposti a terapia sostitutiva artificiale in un arco di tempo di 3-8 ore dall'arrivo in Pronto Soccorso tranne un paziente per il quale non c'è stato il tempo per l'inizio dell'approccio interventistico. 7 pazienti venivano trattati con metodiche dialitiche standard (1-2 sedute/paziente) e 3 con CVVH; la scelta della metodica si basava sulla stabilità emodinamica al momento della valutazione nefrologica. In 4 su 11 pazienti si re-

Tabella 1. Principali caratteristiche dei pazienti prima dell'evento acuto

Paziente	Sesso	Età (anni)	eGFR (CKD EPI) alla prima prescrizione	Ultima creatinina pre-evento (mg/dl)	Giorni intercorsi tra ultimo controllo ed evento acuto
1	F	84	95	0,6	307
2	M	88	60	1,2	7
3	M	80	96	0,8	27
4	F	73	75	0,9	50
5	F	74	80	0,8	117
6	F	90	53	0,9	100
7	F	84	42	1,3	166
8	M	81	77	1,0	204
9	F	79	69	0,9	44
10	M	72	81	1,1	36
11	F	72	66	1,0	39

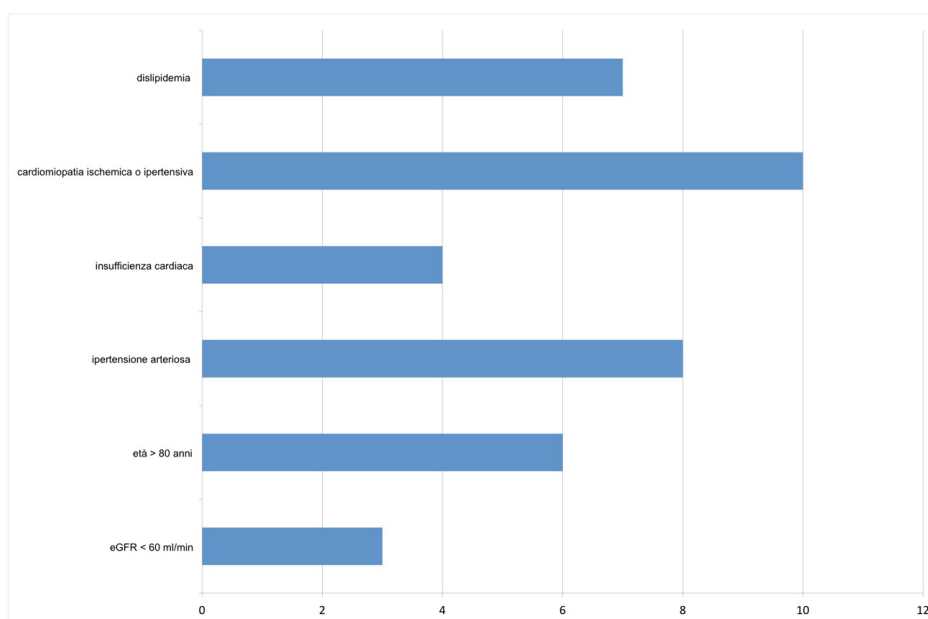


Figura 1.
Distribuzione delle comorbidità e dei fattori di rischio "nefrologico" negli 11 pazienti con acidosi lattica

gistrava un exitus entro 48 ore (mortalità 36%); non si evidenziava alcuna correlazione tra metodica dialitica e sopravvivenza. I restanti 7 pazienti recuperavano una buona funzionalità renale (creatinina alla dimissione 1.3 ± 0.33), dopo un periodo di degenza medio di 15 giorni.

Discussione

L'insorgenza di acidosi lattica in corso di terapia con metformina costituisce un argomento di significativa rilevanza clinica anche in considerazione dell'elevata mortalità; i quadri clinici sono spesso complessi [17] [18] con una difficoltosa discriminazione fra acidosi lattica "in corso di metformina" o "da metformina" [25]. L'incidenza da noi rilevata è superiore a

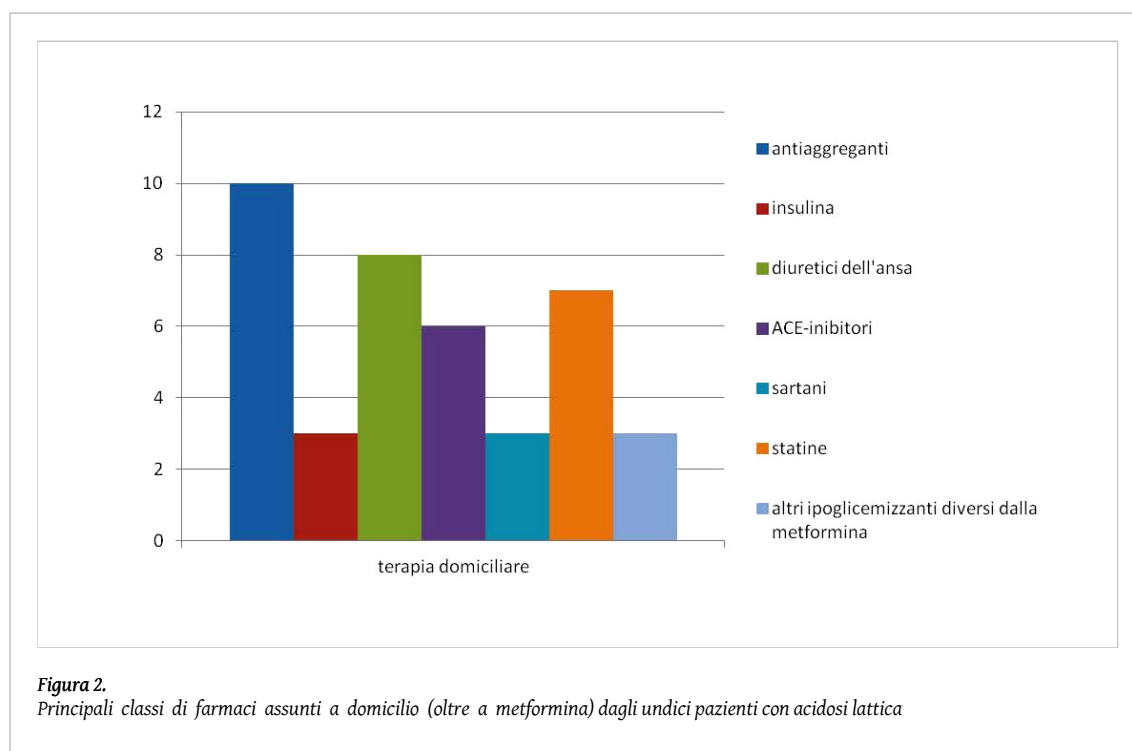


Tabella 2. Principali dati laboratoristici dei pazienti all'ingresso in Pronto Soccorso ed outcome (*creatininemia alla dimissione)

Paziente	Creatinina mg/dl	Acido lattico mmol/L	pH	BE mmol/L	K mEq/L	PA mmHg	Outcome*
1	5,1	19,6	6,97	-28	6,2	100/60	creat 0,7 mg/dl
2	3,4	9,1	7,23	-15	6,1	160/100	creat 1,7 mg/dl
3	9,3	10,2	7,26	-12	8,0	105/60	creat 1,1 mg/dl
4	9,4	9,5	6,74	-34	7,1	100/70	creat 1,1 mg/dl
5	6,2	22,1	6,89	-31	7,6	60/40	exitus
6	1,0	14,3	7,12	-12	4,1	90/40	exitus
7	8,2	22,2	6,72	-36	5,6	140/80	exitus
8	5,6	12,9	7,21	-15	5,3	100/60	creat 1,5 mg/dl
9	7,7	20,1	6,81	-32	5,7	80/40	exitus
10	15,3	12,4	7,22	-14	6,3	90/50	creat 1,7 mg/dl
11	6,4	11,7	7,24	-12	5,8	120/70	creat 1,1 mg/dl

quanto solitamente riportato in letteratura. Va peraltro sottolineato come i principali studi epidemiologici sono desunti da registri [26] (full text) con il rischio di una sottostima della reale incidenza della complicanza per mancate segnalazioni; analogamente nell'ambito di studi osservazionali i percorsi diagnostici e terapeutici diversificati non sempre consentono una ottimale valutazione complessiva del problema. Incidenze più alte e non molto dissimili da quanto da noi riportato (47 casi/anno per 100.000 pazienti) sono presenti in uno studio del 2011 nel quale viene sottolineata l'importanza di patologie concomitanti che determinano lo sviluppo di insufficienza renale acuta [27]. I nostri dati sono in linea con il crescente numero di segnalazioni di acidosi lattica con necessità di provvedimenti sostitutivi artificiali [22] [23] (full text) [28] (full text); nella maggior parte degli studi la presenza di insufficienza renale acuta, spesso favorita da problemi gastroenterici, costituisce la principale concausa di acidosi lattica [24]. Una analisi dettagliata della nostra casistica evidenzia una popolazione ad elevato rischio di variazioni funzionali acute (6 pazienti >80 anni, 9 in terapia con farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, 8 in terapia diuretica a basso dosaggio) anche se nessun paziente, dal punto di vista funzionale renale, presentava controindicazioni assolute all'inizio del trattamento con metformina. Anche in letteratura è segnalato che la metformina viene spesso prescritta anche in presenza di controindicazioni relative [12]. Il dosaggio del farmaco, in considerazione dell'età e delle comorbidità, era mediamente elevato. Relativamente a questo aspetto le principali linee guida si limitano ad indicare il livello di funzionalità renale al di sotto del quale non prescrivere la metformina [7] [8] [9], mentre recenti lavori propongono un aggiustamento della posologia in base alla funzione renale [29] [30]. Non abbiamo evidenziato correlazione tra funzione renale di base e sviluppo di acidosi lattica così come fra tempistica dei controlli ambulatoriali ed esito dell'evento. Si evidenzia l'importanza di una cautela prescrittiva che tenga conto del rischio di "instabilità della funzione renale" spesso presente in pazienti di età avanzata (età >80 anni) associata a terapie in grado di interferire sull'emodinamica renale [6] [10] [31] (full text). Il dato da noi riscontrato può correlarsi con l'aumentato impiego di metformina in pazienti "fragili" e ad una non adeguata gestione del problema clinico intercorrente. In pazienti a maggior rischio di evento acuto nefrologico, qualora si ritenga comunque indicato l'impiego di metformina, oltre ad una capillare informazione del paziente e dei care-giver, potrebbe essere opportuno evitare dosaggi massimali [6] [30]. Si conferma come l'acidosi lattica in corso di terapia con metformina costituisca una complicanza gravata da alta mortalità alla quale contribuiscono le comorbidità dei pazienti. In presenza di severa acidosi lattica associata ad insufficienza renale acuta il trattamento dialitico risulta tecnicamente efficace [31] (full text); il basso peso molecolare, l'elevata idrosolubilità e il ridotto legame proteico della metformina ne facilitano una rapida eliminazione [18] [32] (full text) [33]. I numeri e la metodologia della nostra analisi non ci permettono di identificare il trattamento dialitico ottimale (emodialisi rispetto a tecniche continue) la cui scelta risente spesso del quadro emodinamico e del contesto logistico. I punti di forza del lavoro sono costituiti da una analisi svolta in una popolazione ben conosciuta dal punto di vista epidemiologico oltre che dal punto di vista del consumo di farmaci; i dati clinici, laboratoristici e strumentali dei pazienti osservati sono stati valutati per tutto il periodo intercorso dalla prima prescrizione all'evento acuto. La collaborazione consolidata con i Pronto Soccorso degli Ospedali di riferimento ha permesso il coinvolgimento dell'equipe nefrologica sin dall'inizio del percorso terapeutico. Tra i punti di debolezza l'impostazione retrospettiva del lavoro e la non disponibilità del dosaggio ematico della metformina; quest'ultimo costituisce un limite metodologico che non influisce tuttavia sulla gestione clinica del paziente e sui risultati. È noto come non sia documentata una correlazione tra livelli plasmatici di metformina; in considerazione dell'elevato volume di distribuzione del farmaco valutazioni tossicologiche più precise potrebbero essere fornite dal dosaggio negli eritrociti.

Si conferma l'importanza di una collaborazione interprofessionale con i Diabetologi ma soprattutto con i Medici di Medicina Generale, ai quali spesso è demandato il monitoraggio clinico e laboratoristico dei pazienti diabetici. Si rendono opportune valutazioni epidemiologiche su più ampie casistiche con uno studio prospettico e multicentrico.

Conclusioni

L'incidenza di acidosi lattica in corso di terapia con metformina da noi riscontrata è superiore a quanto solitamente riportato in letteratura; nonostante l'efficacia del trattamento dialitico si conferma una alta mortalità. Nella nostra casistica l'insufficienza renale acuta costituisce la principale concausa dell'evento. È possibile ipotizzare che le mutate caratteristiche della popolazione trattata con metformina e l'estensione dell'impiego in pazienti particolarmente "fragili" dal punto di vista nefrologico possa giustificare l'aumentata incidenza registrata. Emerge l'importanza di una cautela prescrittiva in pazienti di età avanzata in terapia con farmaci attivi sull'emodinamica renale. Il monitoraggio funzionale renale costituisce un elemento importante nel monitoraggio del paziente, ma ancor maggior importanza va posta alla gestione dei problemi intercorrenti a domicilio con necessità di ottimizzare gli aspetti educativi.

Bibliografia

- [1] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England) 1998 Sep 12;352(9131):837-53
- [2] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2006 Aug;29(8):1963-72
- [3] Bailey CJ Metformin: effects on micro and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 2008 Jun;22(3):215-24
- [4] Hung AM, Roumie CL, Greevy RA et al. Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function. *Kidney international* 2012 Apr;81(7):698-706
- [5] Kajbaf F, Arnouts P, de Broe M et al. Metformin therapy and kidney disease: a review of guidelines and proposals for metformin withdrawal around the world. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2013 Oct;22(10):1027-35
- [6] Granata A, Insalaco M, Di Nicolò P et al. [Oral hypoglycemic drugs in chronic kidney disease: which limitations in the clinical setting]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2014 Jan-Feb;31(1)
- [7] KDOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Available from http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_diabetes/guide2.htm. Accessed 5 December 2010
- [8] Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines 2008. Available from <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>. Accessed 5 December 2010
- [9] National evidence based guidelines for blood glucose control in type 2 diabetes. Available from http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/di19-diabetes-blood-glucosecontrol.pdf. Accessed 5 December 2010
- [10] Lalau JD, Arnouts P, Sharif A et al. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney international* 2015 Feb;87(2):308-22
- [11] Lalau JD, Kajbaf F Interpreting the consequences of metformin accumulation in an emergency context: impact of the time frame on the blood metformin levels. *International journal of endocrinology* 2014;2014:717198 (full text)
- [12] Huang W, Castelino RL, Peterson GM et al. Metformin usage in type 2 diabetes mellitus: are safety guidelines adhered to? *Internal medicine journal* 2014 Mar;44(3):266-72
- [13] Lalau JD, Azzoug ML, Kajbaf F et al. Metformin accumulation without hyperlactataemia and metformin-induced hyperlactataemia without metformin accumulation. *Diabetes & metabolism* 2014 Jun;40(3):220-3 (full text)
- [14] Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 1995 Aug 31;333(9):550-4 (full text)
- [15] Czyzyk A, Lao B, Bartosiewicz W et al. The effect of short-term administration of antidiabetic biguanide derivatives on the blood lactate levels in healthy subjects. *Diabetologia* 1978 Feb;14(2):89-94

- [16] Lalau JD, Race JM Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. *Diabetes, obesity & metabolism* 2000 Jun;2(3):131-7
- [17] Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW et al. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *Journal of internal medicine* 2004 Feb;255(2):179-87
- [18] Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes care* 1995 Jun;18(6):779-84
- [19] Kajbaf F, Lalau JD The criteria for metformin-associated lactic acidosis: the quality of reporting in a large pharmacovigilance database. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2013 Mar;30(3):345-8
- [20] Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE et al. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes care* 2011 Jun;34(6):1431-7
- [21] Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010 Apr 14;(4):CD002967
- [22] Manes M, Pellu V, Caputo D et al. [Metformin- related lactic acidosis]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia* 2014 Nov-Dec;31(6)
- [23] Girasole F, Piccolo G, Timpanelli R et al. AKI with serious state of acidosis in diabetic patients treated with metformin. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia* 2013 Sep-Oct;30(5) (full text)
- [24] Li Cavoli G, Tortorici C, Bono L et al. Acute kidney injury associated with metformin. *The American journal of emergency medicine* 2011 Jun;29(5):568-9
- [25] Kajbaf F, Lalau JD Mortality rate in so-called "metformin-associated lactic acidosis": a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2014 Nov;23(11):1123-7
- [26] Renda F, Mura P, Finco G et al. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *European review for medical and pharmacological sciences* 2013 Feb;17 Suppl 1:45-9 (full text)
- [27] van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ et al. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2011 Jun;36(3):376-82
- [28] Arroyo D, Melero R, Panizo N et al. Metformin-associated acute kidney injury and lactic acidosis. *International journal of nephrology* 2011;2011:749653 (full text)
- [29] Lu WR, Defilippi J, Braun A et al. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *The Annals of pharmacotherapy* 2013 Nov;47(11):1488-97
- [30] Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014 Dec 24-31;312(24):2668-75
- [31] Terpening C MALAdaptive: do we avoid metformin unnecessarily? *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 2014 Jan-Feb;27(1):136-41 (full text)
- [32] Finkle SN Should dialysis be offered in all cases of metformin-associated lactic acidosis? *Critical care (London, England)* 2009;13(1):110 (full text)
- [33] Kopec KT, Kowalski MJ Metformin-associated lactic acidosis (MALA): case files of the Einstein Medical Center medical toxicology fellowship. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* 2013 Mar;9(1):61-6