

NEFROLOGO IN CORSA

Acidosi lattica, insufficienza renale acuta e insufficienza cardiaca in corso di terapia con metformina: cosa sappiamo?



Anna Mudoni, Francesco Caccetta, Maurizio Caroppo, Fernando Musio, Antonella Accogli, Maria Dolores Zacheo, Maria Domenica Burzo, Riccardo Nuzzo, Vitale Nuzzo

U.O di Nefrologia e Dialisi A.O "Card. G. Panico" - Tricase (Le)

Corrispondenza a: Anna Mudoni; U.O. Nefrologia e Dialisi A.O "Card. G. Panico" Via San Pio X,4 73039 Tricase (Le); Mail: mudonia@libero.it

Abstract

La metformina è comunemente usata nel trattamento del diabete di tipo II soprattutto in soggetti obesi. Studi clinici dimostrano che, oltre all'effetto ipoglicemizzante, la metformina riduce il rischio vascolare, non determina aumento del peso corporeo, ma soprattutto offre un profilo di sicurezza ed efficacia unico nel paziente con diabete e insufficienza cardiaca. Tuttavia tale trattamento non è privo di rischi. La complicanza metabolica più temuta è l'acidosi lattica che si presenta spesso con quadri clinici complessi e gravi e si associa ad un elevato rischio di mortalità.

Descriviamo la nostra esperienza della durata di un anno riguardante quattro pazienti diabetici, in trattamento con metformina, che hanno sviluppato insufficienza renale acuta ed acidosi lattica tanto da rendere necessario il trattamento emodialitico. Sono stati selezionati pazienti con precedente normofunzione renale con anamnesi positiva per compromissione cardiovascolare importante (cardiopatía ipertensiva, ischemica rivascolarizzata e/o dilatativa, arteriopatia obliterante cronica ostruttiva).

Abbiamo osservato in tutti i nostri pazienti un'assoluta aspecificità della sintomatologia di esordio (febbre, astenia, vomito e disturbi gastrointestinali), un rapido peggioramento della funzionalità renale con anuria ed elevatissimi valori di latticidemia. In due pazienti abbiamo riscontrato una pancreatite acuta. Oltre alla terapia reidratante è stato intrapreso precocemente il trattamento emodialitico con progressivo riequilibrio del quadro bioumorale, efficace ripresa della diuresi spontanea e miglioramento del quadro clinico complessivo in tre pazienti. Abbiamo, purtroppo, registrato un insuccesso, a distanza di poche ore dall'ingresso in reparto, con un importante quadro clinico complicato da ischemia cardiaca acuta, alterazione del ritmo cardiaco sino all'asistolia.

la nostra esperienza ci fornisce elementi su cui riflettere. L'acidosi lattica è un disordine metabolico grave poiché si associa ad un elevato rischio di mortalità. Di qui l'importanza di una diagnosi rapida e del riconoscimento di tutti gli elementi fondamentali per la sua gestione. La terapia emodialitica prolungata ed instaurata precocemente può risolvere quadri clinici complicati, correggere l'acidosi e ripristinare la funzione renale anche nei pazienti con varie comorbilità.

Parole chiave: acidosi lattica, emodialisi, insufficienza cardiaca, insufficienza renale acuta, metformina

Lactic acidosis, acute renal failure and heart failure during treatment with metformin: what do we know?

Metformin is a common medication used for the treatment of type 2 diabetes, especially in obese subjects. Clinical studies show that, in addition to the lowering effect of blood glucose, metformin reduces cardiovascular risk, does not induce weight gain and additionally, provides a unique safety strategy and efficacy in patients with diabetes and heart disease. However, this treatment is not without risks. The most feared metabolic complication is lactic acidosis that often occurs with complex and severe clinical symptoms and is associated with a high mortality risk. We detail our experience, during one year, regarding four patients with diabetes treated with metformin who developed such acute renal failure and lactic acidosis as to require hemodialysis treatment. The patients selected had previous normal renal function but a history of serious cardiovascular disease (hypertensive cardiomyopathy, ischemic revascularized and/or dilated, chronic obstructive arterial disease). We observed in all four of our patients an onset of non-related symptoms (fever, fatigue, vomiting and gastrointestinal disorders), a rapid deterioration in renal function, anuria and very high levels of lactic acid. In two patients we found acute pancreatitis. In addition to rehydration therapy, hemodialysis was started instantly with progressive rebalancing of the biohumoral status, effective recovery of spontaneous diuresis and improvement of the clinical status in three patients. Unfortunately, we had a failure during the initial hours of ward admittance, with an important clinical situation complicated by acute cardiac ischemia, abnormal heart rhythm, ending in death. Our experience provides us with elements to reflect on. Lactic acidosis is a serious metabolic disorder because it is associated with a high mortality risk. So a rapid diagnosis and a complete recognition of all the fundamental elements are important for its management. Starting hemodialysis early and prolonged treatment can solve complicated clinical status, correct acidosis and restore kidney function in patients with serious comorbidity.

Key words: acute renal failure, heart failure, hemodialysis, lactic acidosis, metformin

Introduzione

Il diabete è un noto fattore di rischio per la malattia coronarica e le sue complicanze. In particolare, la gestione clinica e terapeutica dei pazienti diabetici con funzione cardiaca compromessa è un impegno complesso. La metformina (M), un derivato del biguanide, ha un basso costo, è oggi considerata la prima scelta di trattamento orale per il diabete di tipo II, in ragione dei suoi effetti pleiotropici, in particolare in soggetti obesi, in assenza di controindicazioni [1].

L'azione iperglicemizzante della M si esplica in diversi modi: 1) agisce a livello epatico diminuendo la glicogenesi e la glicolisi, 2) induce la trasformazione di glucosio in lattato da parte della mucosa intestinale 3) aumenta la glicolisi anaerobia 4) inibisce la gluconeogenesi epatica e renale a partire da lattato, piruvato ed alanina. Il farmaco ha un'emivita di 4-8 ore, il 90% della metformina viene eliminato con le urine, in forma immodificata, dopo circa 12 ore dalla sua somministrazione per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare (Figura 4).

Studi clinici dimostrano che, oltre all'effetto ipoglicemizzante, la metformina riduce il rischio vascolare, non determina aumento del peso corporeo, ma soprattutto offre un profilo di sicurezza ed efficacia unico nel paziente con diabete e insufficienza cardiaca [2] [3] [4].

Tuttavia tale trattamento non è privo di rischi. Gli effetti indesiderati più comuni sono gastrointestinali come diarrea, vomito, nausea, gonfiore addominale e diminuzione dell'appetito. La M, inoltre, provoca un aumento della lattacidemia, esponendo al rischio di acidosi lattica (A L), complicanza metabolica molto temuta, definita dalla presenza di un pH < 7.35 e di una lattacidemia > 5 mmol/L che si associa ad un elevato rischio di mortalità con un'incidenza di 5-9 casi per 100000 pazienti trattati [5] [6].

La fisiopatologia dell'A L da M è probabilmente dovuta all'inibizione della gluconeogenesi attraverso il blocco dell'enzima piruvato carbossilasi; bloccando questo enzima si verifica

un accumulo di acido lattico [7]. L'AL è stata considerata fino a poco tempo fa un disordine raro dell'utilizzo della metformina, ma sta diventando via via sempre più frequente, data la più ampia diffusione del farmaco e, spesso, si presenta con quadri clinici complessi e gravi. Pertanto viene consigliato di utilizzare il farmaco con estrema cautela sia nelle situazioni che potenziano la glicolisi anaerobia (infezioni, scompenso cardiaco e/o respiratorio) sia nelle condizioni che favoriscono l'accumulo nel siero di lattato e/o del farmaco (insufficienza epatica e renale) [8] (full text).

Tuttavia, secondo alcuni dati di letteratura, non solo non ci sono evidenze che la M si associa ad un aumentato rischio di AL, rispetto agli altri trattamenti antidiabetici, ma questo farmaco risulta essere un trattamento sicuro, maneggevole ed efficace nei pazienti con diabete e insufficienza cardiaca [9]. Una metanalisi Cochrane [10] considera la M come "uno spettatore innocente" e riporta l'AL alla compromissione di altri organi. Quindi che sono esposti, in genere, al rischio di AL pazienti con sottostanti condizioni mediche predisponenti ed anziani con patologie associate.

In realtà, mancano dati epidemiologici che confermino una reale associazione significativa tra incidenza di AL ed assunzione di M.

Metodi e risultati

Descriviamo la nostra esperienza, della durata di un anno, riguardante quattro pazienti diabetici, con normofunzione renale, anamnesi positiva per compromissione cardiovascolare importante, in trattamento con M, giunti in pronto soccorso per insufficienza renale acuta ed AL, tanto da rendere necessario il trattamento emodialitico.

METFORMINA classe Biguanidi		
Meccanismo d'azione	Meccanismi cellulari	Metabolismo/Eliminazione
↓ Produzione epatica di glucosio ↑ Sensibilità insulina	Attivazione AMP-kinasi	Eliminata con le urine in forma immodificata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare
Dosaggio	Vantaggi	Svantaggi
500-2550 mg	non aumento del peso corporeo non ipoglicemia ↓ eventi cardiovascolari	disturbi gastrointestinali (diarrea, gonfiore addominale, diminuzione dell'appetito, crampi addominali) rischio di acidosi lattica (raro)
Costo	Uso in CKD stadio 3	Controindicazioni
basso	CKD 3A: 2 x 850 mg CKD3B: 1 x 850 mg <i>utilizzo controverso</i>	CKD stadio 4 e 5, ipossia, disidratazione, shock, insufficienza epatica

Figura 4.
caratteristiche della Metformina

Le caratteristiche e le comorbilità dei pazienti sono riassunte nella Figura 5.

Caso clinico 1

Anamnesi

Giunge in Pronto soccorso per malessere generale, vertigini oggettive con vomito e dolori addominali diffusi.

Due giorni prima il paziente aveva effettuato una prestazione di Pronto soccorso per dolori addominali e vertigini, dimesso senza alcuna terapia dopo aver eseguito esami ematici, Rx diretta addome e Tac encefalo risultati nella norma.

Obiettivamente

- PA 80/40 mmHg
- cute pallida
- apiretico
- dispnea a riposo
- toni parafonici, ritmici, tachicardici
- addome globoso non dolente
- amputazione avampiede bilateralmente

Gli esami di laboratorio (Figura 6).

Esami strumentali

ECG sottoslivellamento del tratto ST in V₄-V₆ (Figura 1)

	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3	Paziente 4
Età (anni)	74	57	63	70
Sesso	M	M	M	F
Fumo	✓	✓	✓	-
Cardiopatia ipertensiva	✓	✓	-	✓
Cardiopatia ischemica	-	✓	✓	-
Cardiopatia dilatativa	-	-	✓	-
Valvulopatia	-	✓	-	✓
Aritmia	✓	-	✓	-
Arteriopatia obliterante cronica	✓	-	-	-
Insufficienza respiratoria	-	-	✓	-

Figura 5.
caratteristiche e comorbilità dei pazienti

Rx torace: accentuazione del disegno interstiziale senza lesioni a focolaio. Ombra cardiaca lievemente aumentata di volume. Ateromasia calcifica dell'aorta.

Ecografia addome fegato aumento di dimensioni a margini arrotondati, ecostruttura iperecogena, lieve beanza delle vene sovra epatiche. Reni di normali dimensioni, a contorni regolari, spessore parenchimale normorappresentato. Cavità calico pieliche non dilatate.

Decorso clinico

Intrapresa prontamente terapia idratante con infusione di sodio bicarbonato associata a dopamina (5 μ g/kg/min in infusione e.v. continua) ed antibiotica con ceftriaxone 1 gr/die, il paziente è stato sottoposto immediatamente ad emodialisi, previo posizionamento di CVC in vena giugulare interna destra. Nonostante il precoce intervento terapeutico, un ulteriore peggioramento clinico ha imposto il trasferimento in Rianimazione.

Ha proseguito il trattamento in bicarbonato dialisi con filtro in polisulfone a distanza ravvicinata (due emodialisi a distanza di circa tre ore). Peggiorato il tracciato elettrocardiografico associato ad una curva positiva degli enzimi cardiaci per ischemia miocardica acuta, durante il trattamento dialitico, nel giro di poche ore, il paziente è andato incontro ad arresto cardiocircolatorio irreversibile con alterazione del ritmo cardiaco fino all'asistolia.

Gli altri tre casi si presentavano in Pronto soccorso con malessere generale ed ipotensione riferendo una sintomatologia caratterizzata da astenia febbre, vomito e/o diarrea nei giorni precedenti. Venivano ricoverati nel nostro Reparto per anuria. I dati di laboratorio mettevano in evidenza insufficienza renale, iperpotassiemia ed elevati valori di lattacidemia come descritto nella Figura 7; in due pazienti si associava un quadro di pancreatite acuta.

In due pazienti alla radiografia del torace era presente versamento pleurico (Figura 2).

	1° giorno di degenza	2° giorno di degenza
Glicemia mg/dl	68	133
Azotemia mg/dl	154	121
Creatinina mg/dl	8.06	6.74
Sodiemia mmol/l	137	142
Potassiemia mmol/l	4.1	4.5
Globuli bianchi $10^9/L$	13.800	17.900
Hb gr/dl	12.9	11.1
pH	7.07	7.11
Lattati mmol/L	> 20	> 20
HCO ₃ ⁻ mmol/L	4.6	10.2
BE ecf mmol/L	-29.0	-19.9
SO ₂ %	91	99.7
CK MB ng/ml (vn 0.6-6.3)	17.1	106.9
CPK IU/l (vn 40-300)	220	682
Troponina ng/ml (vn cut-off IMA ≥ 0.50)	0.54	6.17
Mioglobina ng/ml (vn 15-70)	453	3505
D-Dimeri ng/ml (vn <450)	509	523
PCR mg/dl (vn < 0.75)	1.75	

Figura 6.
Esami ematochimici del caso clinico 1

L'ecografia renale ha messo in evidenza reni aumentati di dimensioni, con aspetto globoso, normale spessore parenchimale in assenza di idronefrosi e calcoli (Figura 3).

Oltre alla terapia con amine vasoattive e reidratante con sodio bicarbonato è stato intrapreso precocemente il trattamento emodialitico (in particolare da due a tre sedute emodialitiche prolungate) con successivo e progressivo riequilibrio del quadro biumorale, efficace ripresa della diuresi spontanea nell'arco di 24-48 ore e miglioramento del quadro clinico in tutti pazienti. La pancreatite è stata trattata con Gabexato mesilato in infusione endovenosa continua (non superando la dose di 2.5 mg di Gabexato /kg di peso corporeo e per ora) con risoluzione clinica e laboratoristica.

Nelle prime ore dall'ingresso in reparto l'ipoglicemia è stata corretta con infusione di glucosata al 5% monitorando i valori glicemici ogni 3 ore; successivamente con il presentarsi di valori glicemici elevati è stata inserita Insulina in due dei pazienti; invece in una paziente la glicemia si è mantenuta nel range di normalità per tutta la degenza per un verosimile effetto di tesaurismi dell'antidiabetico orale.

La funzione renale, nei tre pazienti, è tornata nella norma rispettivamente entro 17, 8 e 15 giorni e, alla dimissione, le condizioni generali dei pazienti erano discrete con normali valori di lattato e buon equilibrio acido-base.

Discussione

La nostra esperienza ci fornisce elementi su cui riflettere. Innanzitutto un'assoluta aspecificità di sintomi e segni clinici che precedono complicanze, anche drammatiche, come nel primo caso descritto. Secondariamente nei diabetici, in trattamento con M e con funzione

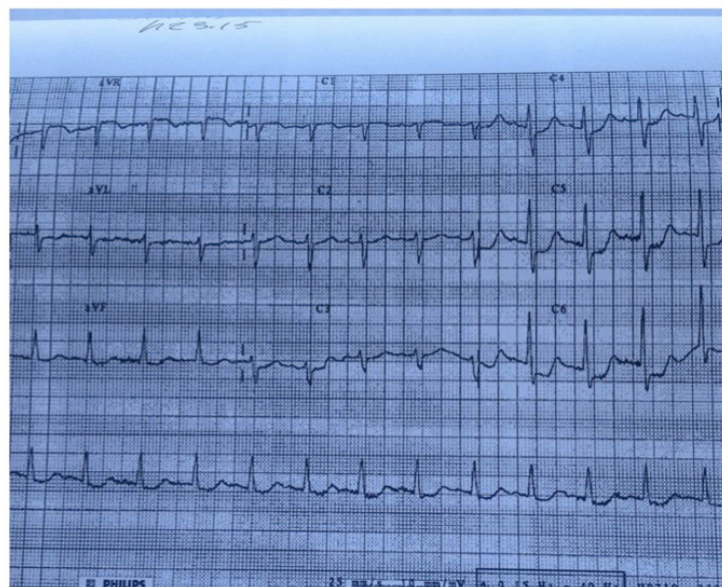


Figura 1.
ECG: sottoslivellamento di ST in sede infero-laterale

renale normale, è da tenere in considerazione il ruolo importante e significativo che giocano condizioni cliniche caratterizzate da una deplezione di volume circolante, shock, sepsi o malattie che aumentano il rischio di ipossia tissutale e di acidosi (infarto acuto del miocardio, embolia polmonare, malattie croniche del fegato). L'età, poi, è un rischio aggiuntivo [11].

A nostro avviso, è dunque necessario rendere edotti i pazienti degli effetti collaterali della metformina e dei rischi in caso di malattie concomitanti. Altrettanto importante è il coinvolgimento del medico di medicina generale e dei medici d'urgenza nel porre un'attenzione alta nella gestione del paziente diabetico in fase di acuzie. Inoltre la M va usata con estrema cautela nei soggetti con funzione renale compromessa, in particolare controindicata con GFR al di sotto di 30 ml/min/1.73 m², la letteratura sembra essere alquanto discorde per GFR tra 60 e 30 ml/min/1.73 m² [12].

In caso di esami contrastografici è auspicabile la sospensione del farmaco almeno 24 ore prima e fino a 48 ore dopo l'esecuzione o fino a quando il controllo della funzione renale non risulta essere normale.

Due dei nostri pazienti hanno presentato pancreatite acuta, è interessante notare che in letteratura è presente una segnalazione di A L in corso di terapia con M e cimetidina [13] (full text).

Abbastanza controversa è la modalità di correzione dell'acidosi metabolica, noi abbiamo utilizzato l'infusione di sodio bicarbonato anche se, da un lato, ci sono lavori che sottolineano un miglioramento, dall'altro non ci sono segnalazioni di benefici [14] (full text). Invece l'emodialisi sembra essere il trattamento efficace per la tossicità da M, sia nella rimozione

	2° paziente	3° paziente	4° paziente
Pressione arteriosa mmHg	110/80	80/50	105/80
Diuresi cc/24 ore	20	anurico	50
Glicemia mg/dl	54	57	63
Azotemia mg/dl	292	238	199
Creatinina mg/dl	25.1	5.58	9.78
Sodemia mmol/l	137	130	136
Potassemia mmol/l	7.4	6.3	6.3
Globuli bianchi 10 ⁹ /L	13.800	10.000	8500
Hb gr/dl	12.9	10.6	12
pH	7.12	7.11	7.3
Lattati mmol/L	15	10.4	13
HCO ₃ mmol/L	5.9	10.2	16.8
BE ecf mmol/L	-23.4	-19.9	-8.5
SO ₂ %	91	99.7	94
Mioglobina ng/ml (vn 15-70)	453	4744	141
D-Dimeri ng/ml (vn <450)	1158	523	636
PCR mg/dl (vn < 0.75)	5.85	1.5	1.41
Amilasi U/L	634		1278
Lipasi U/L	1454		141

Figura 7.
parametri clinici e di laboratorio degli altri 3 pazienti all'ingresso in reparto

dell'accumulo del farmaco e del lattato, sia nella correzione dell'acidosi e dell'insufficienza renale acuta [15] [16].

In un lavoro recente è stata, anche, valutata l'inappropriatezza prescrittiva ovvero l'uso di M in presenza di controindicazioni e/o eccessivo dosaggio in relazione alla funzione renale. Gli autori hanno concluso che il farmaco è stato spesso usato in pazienti con controindicazioni o a dosaggi superiori raccomandati per l'insufficienza renale. Da qui l'impegno per uno studio prospettico dettagliato per stabilire il modo in cui la M deve essere utilizzato in questi pazienti [17].

Nel 2015 Mc Namara e Isbister hanno valutato la gravità del sovradosaggio di M ed hanno concluso che l'overdose è caratterizzata da iperlattatemia ed effetti gastrointestinali minori con scarsa progressione verso l'AL [18].

Particolarmente interessante è una review di Lalau e all [19] che hanno esaminato, in modo critico, la "paura" di acidosi lattica in terapia con M. Gli autori affermano che l'azione della M sul metabolismo del glucosio non è completamente chiaro. Infatti la M è legata al metabolismo del lattato in modi diversi: inibizione della conversione in lattato attraverso la gluconeogenesi, aumento del lattato attraverso l'accelerazione della glicolisi, attivazione del metabolismo anaerobio del glucosio nell'intestino. Il processo di produzione di lattato, di per sé, è chimicamente neutro e non può essere la causa di acidosi. In breve la M agisce come sensibilizzante dell'insulina, riduce la produzione epatica di glucosio e contrasta lo squilibrio tra produzione e utilizzazione del glucosio. A normali livelli terapeutici del farmaco non c'è un significativo aumento del lattato plasmatico; al contrario, elevati livelli di M terapeutici riducono l'assorbimento di lattato dal fegato e l'accumulo di tale farmaco determina iperproduzione di lattato dall'intestino ed altri organi e riduce la clearance del lattato da

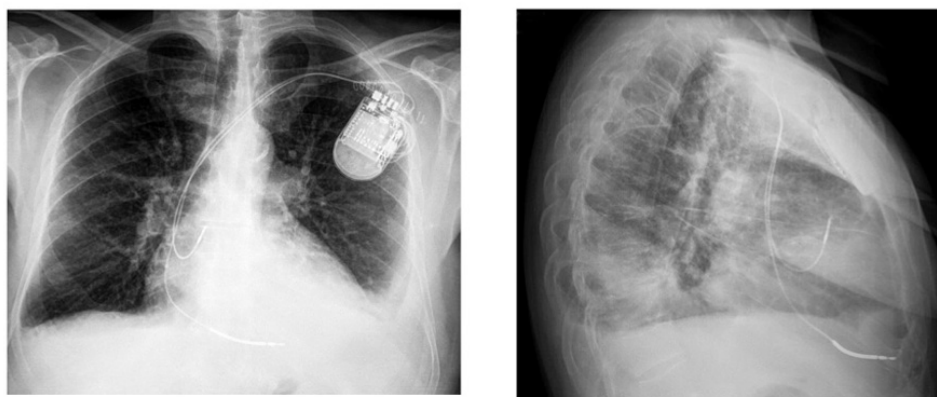


Figura 2.
Rx torace: opacità parenchimale medio-inferiore esterno sx, versamento pleurico sinistro

parte del fegato. In realtà è questo che può generare iperlattatemia meglio denominata come “acidosi lattica metformina indotta”. Pertanto la M si può accumulare a causa di eccessiva assunzione o di una difettosa eliminazione e quindi solo l’overdose dovrebbe essere considerata l’unica reale causa di iperlattacidemia e il fegato ha un ruolo chiave in questo fenomeno. Il legame tra accumulo di metformina e iperlattatemia e quello tra iperlattatemia e acidosi lattica resta da determinare. Si potrebbe stimare rischio ed entità dell’accumulo del farmaco valutando alcuni parametri quali il dosaggio della M, la funzione renale del paziente e la sua variazione nel tempo, la compliance del paziente, anche se è impossibile stabilire una soglia di pericolo. Gli autori racchiudono così l’acidosi lattica in tre scenari clinici rilevanti:

1. l’A L non è correlata alla M, se la M non è rilevabile nel sangue
2. l’A L è indotta da M (rara) quando sono assenti quei fattori che determinano l’accumulo di M (insufficienza cardiaca, sepsi, emorragia, insufficienza epatica, polmonare ecc)
3. l’A L è associata a M (meno rara), quando la M è rilevabile nel sangue in presenza di altre malattie sistemiche

La M è raramente l’unica causa di A L. Inoltre quest’ultima non deve, perciò, essere considerata una singola entità, ma è la risultante di diversi scenari con prognosi contrastanti. La prognosi, infine, per grave A L sembra essere migliore nei pazienti trattati con M rispetto a quelli non trattati.

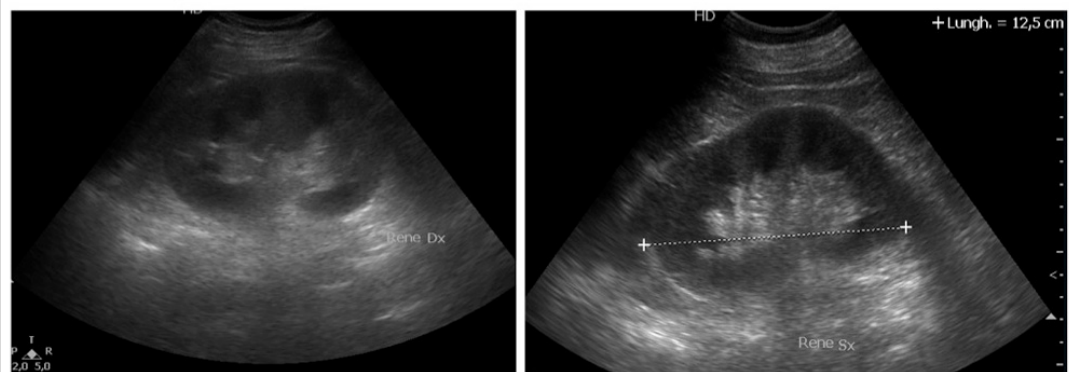


Figura 3.
Ecografia renale: reni di dimensioni aumentate con aspetto globoso, normale spessore parenchimale, assenza di idronefrosi

Conclusioni

L'AL è un disordine metabolico grave poiché si associa ad un elevato rischio di mortalità. Di qui l'importanza, da un lato, di una attenta gestione al fine di evitare gli effetti indesiderati da overdose e l'utilità di eseguire il dosaggio dei lattati sierici in ogni paziente che utilizza M in presenza di malattie concomitanti, dall'altro il riconoscimento di tutti gli elementi fondamentali per una diagnosi rapida, per la sua gestione e trattamento. La somministrazione di bicarbonato e la terapia dialitica prolungata ed instaurata precocemente può risolvere quadri clinici complicati, correggere l'acidosi e ripristinare la funzione renale come nei tre casi da noi osservati [20].

Bibliografia

- [1] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2015 Jan;38(1):140-9
- [2] Ekeruo IA, Solhpour A, Taegtmeier H et al. Metformin in Diabetic Patients with Heart Failure: Safe and Effective? *Current cardiovascular risk reports* 2013 Dec 1;7(6):417-422
- [3] 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
- [4] Solini A, Penno G, Bonora E et al. Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013 Aug;61(8):1253-61
- [5] Duong JK, Roberts DM, Furlong TJ et al. Metformin therapy in patients with chronic kidney disease. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012 Oct;14(10):963-5
- [6] Richy FF, Sabido-Espin M, Guedes S et al. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes care* 2014 Aug;37(8):2291-5
- [7] Blough B, Moreland A, Mora A Jr et al. Metformin-induced lactic acidosis with emphasis on the anion gap. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)* 2015 Jan;28(1):31-3
- [8] Suh S Metformin-associated lactic acidosis. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)* 2015 Mar 27;30(1):45-6 (full text)
- [9] Fitzgerald M The lactic acid myths. *Competitor* 2012; running.competitor.com (accessed 25 February 2014)
- [10] 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
- [11] Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA* 2014 Jun 11;311(22):2288-96
- [12] 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
- [13] Seo JH, Lee da Y, Hong CW et al. Severe lactic acidosis and acute pancreatitis associated with cimetidine in a patient with type 2 diabetes mellitus taking metformin. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2013;52(19):2245-8 (full text)
- [14] Kim MJ, Han JY, Shin JY et al. Metformin-associated lactic acidosis: predisposing factors and outcome. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)* 2015 Mar 27;30(1):78-83 (full text)
- [15] F Girasole, G Piccolo, R Timpanelli, M Calanna, F Piazza, S Vecchio. IRA (AKI) con grave stato di acidosi in paziente diabetico trattata con metformina GIN Anno 32- vol 4 Luglio-Agosto 2015
- [16] Angioi A, Dessi' E, Murgia E, Conti M, Cao R, Melis P, Pili G, Pani A Acidosi lattica da metformina: l'esperienza di dieci anni Webposter 52mo Congresso SIN 2011
- [17] Huang W, Peterson GM, Zaidi ST et al. Metformin utilisation in Australian community and aged care settings. *Diabetes research and clinical practice* 2015 May;108(2):336-41
- [18] McNamara K, Isbister GK Hyperlactataemia and clinical severity of acute metformin overdose. *Internal medicine journal* 2015 Apr;45(4):402-8
- [19] 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
- [20] P Nazzaro, C Ambrosino, R Battaglia C D' Altri, F De Padova, V Ligorio, A Marangi, M Perniola, A Rodio, R Giordano. Insufficienza renale acuta e severa acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina con e senza diabete mellito. Poster SIN 2014