

# Metformina e Malattia Renale Cronica: proposta di un P.D.T.A. “territoriale”

Michele Giannattasio<sup>1</sup>, Federica Giannattasio<sup>2</sup>, Francesco Mario Gentile<sup>3</sup>, Giuseppe Gernone<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Nefrodialitico Città di Bari Hospital. Sede Direzionale: Clinica “Mater Dei”, Bari

<sup>2</sup>Dottore in Scienze Biosanitarie, Università degli Studi di Bari, Bari

<sup>3</sup>Unità Operativa a Valenza Dipartimentale di Diabetologia Territoriale, ASL Bari, Bari

<sup>4</sup>Unità Operativa a Valenza Dipartimentale di Nefrologia e Dialisi, Putignano, ASL Bari, Bari

## Metformin and Chronic Renal Disease: proposal for a “territorial” therapeutic diagnostic path

Although Metformin (MT) is a first-line therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus, some patients may not receive it owing to the risk of MALA (metformin-associated lactic acidosis), an exceptionally rare but fatal adverse event. Then, the drug is contraindicated in many individuals with impaired kidney function because of concerns of MALA.

MT, along with other drugs in the biguanide class, increases plasma lactate levels in a plasma concentration-dependent manner by inhibiting mitochondrial respiration predominantly in the liver. Elevated plasma MT concentrations (as occur in individuals with renal impairment) and a secondary event or condition that further disrupt lactate production or clearance (e.g., acute illness in diabetic patients where cardiac, hepatic, pulmonary, or renal function are compromised), are typically necessary to cause MALA. As these secondary events may be unpredictable and the mortality rate for MALA approaches 50%, MT has been contraindicated in moderate and severe renal impairment since its FDA approval in patients with normal renal function or mild renal insufficiency to minimize the potential for toxic MT levels and MALA. However, the reported incidence of MALA in clinical practice has proved to be very low. Several groups have suggested that current renal function cutoffs for MT are too conservative, thus depriving a substantial number of type 2 diabetes patients from the potential benefit of MT therapy. In keeping with these data the FDA and the EMA recently revised the warning regarding MT. Considering these new recommendations the authors propose a territorial diagnostic and therapeutic path on the use of MT in the Chronic Kidney Disease.

**Keywords:** Chronic kidney disease, Estimated glomerular filtration rate, Lactic acidosis, Metformin, Type 2 diabetes mellitus



Michele Giannattasio

## Introduzione

La Metformina (dimetilbiguanide) (MT) è l'antidiabetico orale “first step” nel trattamento del diabete mellito tipo 2 (DM2) ed è anche raccomandata per il trattamento del prediabete (1).

La sua scoperta risale all'utilizzo nell'Europa medievale della *Galega Officinalis* (GO), come erba medicinale. I suoi nomi più comuni sono *Goat's*

*rue*, *French lilac*, *Spanish sanfoin* e *Falso indaco*. La GO è una pianta perenne con fiori bianchi, blu o viola che si trova nella maggior parte delle regioni temperate; è stata utilizzata nel Medioevo per il trattamento di peste, vermi, morsi di serpente, miasmi, disuria e ballo di San Vito. La pianta è stata anche utilizzata per alimentare il bestiame allo scopo di aumentare la produzione di latte (2). La proprietà antidiabetica dell'erba fu descritta nel XVII secolo da Nicholas Culpeper, medico e botanico inglese, che, nella sua opera “*A Treatise on Aurum Potabile*” pubblicata nel 1656, ha descritto, oltre alla proprietà antidiabetica della GO, quella di mitigare altri sintomi del diabete, come la poliuria.

Tuttavia non era noto quale fosse la componente responsabile dell'effetto antidiabetico. La GO è ricca di Guanidina e Galegina. La Guanidina ha mostrato effetti antidiabetici negli animali, ma era troppo tossica per l'uso clinico. Al contrario, la Galegina, meno tossica, aveva un'attività antidiabetica basata (3). D'altronde, la Guanidina viene annoverata tra le Tossine uremiche di piccolo peso molecolare. Il fenomeno, noto

Accepted: January 27, 2017

Published online: April 6, 2017

## Indirizzo per la corrispondenza:

Michele Giannattasio

Via Hahnemann 2

70126 Bari

michele.giannattasio@libero.it

come “*Burn-out Diabetes*” (Kalantar-Zadeh la riporta proprio come *BURNT* con una t finale, vedi Bibliografia), ovvero la spontanea risoluzione dell’iperglicemia e la normalizzazione della emoglobina A1c nell’uremia avanzata, si ipotizza sia legato all’accumulo di Guanidina (4). La vera svolta, tuttavia, è arrivata con la pubblicazione del lavoro del francese Jean Sterne (1909-1997), diabetologo e farmacologo clinico specializzato presso l’Ospedale de la Pitié a Parigi. Egli scoprì che la Flumamina, un analogo della Guanidina, utilizzata per la cura dell’influenza, mostrava un potente effetto ipoglicemizzante negli animali. La Flumamina è ora conosciuta come Metformina (MT); Sterne conì il nome “*Glucoophage*” per la MT e pubblicò i suoi risultati nel 1957 (5).

### Chimica e farmacologia della Metformina

Sono state sintetizzate molte biguanidi, ma solo poche espletano un effetto ipoglicemizzante. Le biguanidi hanno tutte, come noto, in comune due gruppi guanidinici (in blu nella Fig. 1); le differenze farmacologiche sono legate alla tipologia delle catene laterali non polari (in rosso) possedute dalle singole molecole.

La MT, da tempo riconosciuta come farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (DM2) (1, 6) possiede innegabili vantaggi rispetto all’insulina: non necessita del monitoraggio invasivo della glicemia, non presenta rischi infettivi legati all’assunzione subcutanea e, non ultimo, ha un costo decisamente più basso. Tuttavia, l’uso di MT è controindicato nei soggetti con funzione renale compromessa a causa del rischio di Acidosi Lattica, la cosiddetta MALA (Acidosi Lattica associata all’uso di M). L’evidenza supporta ora l’uso prudente di MT in pazienti con Malattia Renale Cronica lieve-moderata.

La MT (PM 165,63 D) presenta nelle formulazioni a rilascio immediato (IR) e prolungato (XR) una biodisponibilità del 50-60% con un picco plasmatico di 2-3 h per la formulazione IR e di 4-8 h per quella XR. È scarsamente legata alle proteine plasmatiche, con un volume di distribuzione apparente di 650 litri per la formulazione IR; è una base idrofila cationica a pH fisiologico, pertanto, per la bassa lipofilia, la diffusione passiva attraverso le membrane non è rapida. È assorbita nella formulazione IR prevalentemente dal piccolo intestino (Duodeno e Digiuno). Non viene metabolizzata dal fegato. Ha un’emivita di 4-9 ore; è dializzabile con le membrane extracorporee. Possiede una *clearance* renale elevata (450-540 mL/min) nella formulazione IR, in quanto presenta un’escrezione tubulare renale del 90% (7). Mettendo insieme i dati provenienti da studi effettuati in pazienti con vari gradi di insufficienza renale cronica, è stata trovata una correlazione diretta e statisticamente significativa tra *clearance* renale della MT e funzione renale. Gli stessi Autori hanno riscontrato che, in un soggetto sano o diabetico senza insufficienza renale, a cui era stata somministrata una dose orale di 1.5g di MT, essa persisteva più a lungo nel sangue che nel plasma. Ciò è legato a un’emi-

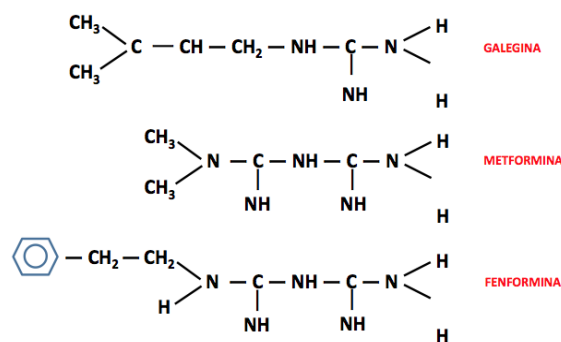


Fig. 1 - Struttura chimica di alcune Biguanidi.

vita di eliminazione dal sangue prolungata causata da *uptake* e dismissione più lenti dagli eritrociti conseguenti alla bassa lipofilia del farmaco.

La valutazione della concentrazione intraeritrocitaria di MT somministrata a un’ampia popolazione di soggetti con vario grado di compromissione renale ha messo in evidenza che, riducendo la dose del farmaco nei gradi più avanzati di insufficienza renale, la concentrazione ematica di MT raramente supera il 95° percentile (8).

Il più comune effetto collaterale della MT è rappresentato dai disturbi gastrointestinali (diarrea e dispepsia) che si riscontrano nel 30% dei pazienti; l’Acidosi Lattica è una rara complicanza ma altamente pericolosa, in quanto, in più del 50% dei casi, si associa a morte. La probabilità di un Acidosi Lattica è correlata alla concentrazione ematica del farmaco ed alla gravità della disfunzione renale (9).

L’Acidosi Lattica si verifica più frequentemente con Fenformina (FF), poiché essa può alterare la fosforilazione ossidativa nel fegato, aumentando, così, la produzione di lattato per via anaerobica. Inoltre, i livelli di FF si correlano con quelli del lattato plasmatico, mentre ciò non accade con la MT. La MT inibisce la gluconeogenesi epatica senza alterare né il *turnover* né l’ossidazione del lattato. La maggiore lipofilia di FF può portare al suo accumulo nei mitocondri, dove può esercitare i suoi effetti negativi sul *turnover* del lattato (10). La FF, che, tra le biguanidi, presenta l’effetto antidiabetico più potente, è stata la prima biguanide a essere introdotta nell’uso clinico specificatamente nel 1957; la FDA ha ritirato il farmaco dal commercio nel 1978 a causa dell’incremento di casi di Acidosi Lattica (9). Proprio per queste problematiche la MT fu introdotta sul mercato statunitense solo nel 1995.

Una *review* sistematica, di studi comparativi prospettici o di coorte osservazionali, relativamente recente, ha, tuttavia, messo in evidenza che non ci sono prove che la MT sia associata a un aumentato rischio di Acidosi Lattica o ad aumenti livelli di lattato, rispetto ad altri farmaci antidiabetici (11). Per quanto attiene l’epidemiologia dell’Acidosi Lattica c’è da dire che il diabete di per sé aumenta il rischio di tale alterazione acido/base, in quanto la produzione di lattato nel muscolo diabetico è aumentata sia a riposo che durante l’esercizio fi-

sico. Uno studio (12) effettuato in tre stati USA (Hawaii, Oregon, e Georgia) nel periodo 1993-1994, quando le biguanidi non erano disponibili in quegli stati, ha individuato sette casi (quattro certi e tre possibili) di Acidosi Lattica in pazienti con DM2. Tutti i casi sono stati correlati a gravi malattie acute. Il tasso calcolato di 10-17/100.000 pazienti-anno può, quindi, essere considerato come il tasso naturale di Acidosi Lattica nei pazienti con DM2 non selezionati. Aguilar et al (13) hanno studiato l'incidenza di acidosi non chetonica tra 609 ricoveri acuti di pazienti con DM2. L'incidenza è stata del 2.9% tra i pazienti trattati con sulfaniluree, del 4.8% tra i pazienti trattati con insulina e dello 0% in quelli trattati con MT. Gli Autori hanno concluso che l'uso di MT non è associato a un aumentato rischio di Acidosi Lattica: essa ha come causa principale la malattia acuta. Lo studio di Bodmer et al (14) evidenzia che l'incidenza di Acidosi Lattica durante il trattamento con sulfaniluree è stata superiore rispetto a quella riscontrata durante terapia con MT.

**Da quanto riportato in letteratura dobbiamo considerare la MT particolarmente pericolosa in corso di Malattia Renale Cronica?**

L'Acidosi Lattica insorge quando la perfusione tissutale o l'ossigenazione dei tessuti è ridotta; è, quindi, comune in corso di attacchi di grande male, insufficienza cardiaca, ipossia polmonare, shock ipovolemico e sepsi; il lattato viene metabolizzato nel fegato, pertanto cirrosi e insufficienza epatica possono contribuire all'Acidosi Lattica; l'escrezione renale di lattato aumenta durante l'Acidosi Lattica, per cui una preesistente Acidosi Lattica sarà aggravata laddove coesista un'uremia. La grande maggioranza dei casi di MALA si verifica in connessione con un'affezione acuta nei pazienti diabetici, in cui le funzioni cardiaca e/o epatica e/o polmonare e/o renale sono compromesse. Pertanto, la MT, in tali circostanze cliniche, sembrerebbe essere uno "spettatore" e non la causa dello squilibrio acido/base (15).

I meccanismi putativi di MALA nella Malattia Renale Cronica (Fig. 2) sono il brusco peggioramento della funzione renale, un GFR inferiore a 45 mL/min e il sovradosaggio del farmaco. La MALA si realizza sostanzialmente in due modi:

- direttamente, in quanto il farmaco attiva alcuni enzimi della glicolisi (fra cui PFK: Fosfofruttochinasi fosforilata) ma inibisce alcuni enzimi della gluconeogenesi (fra cui FBPA1: Fruttosio-2.6-bisfosfatasi 1);
- indirettamente, in quanto la MT blocca il complesso I della catena respiratoria, diminuendo la produzione di ATP e, consensualmente, aumentando quella di AMP.

L'aumentato rapporto AMP/ATP attiva un sensore metabolico che è l'AMPK (AMP protein kinase) che, "avvertendo" tale squilibrio energetico, a sua volta accelera le vie metaboliche che producono ATP (la glicolisi) mentre rallenta quelle

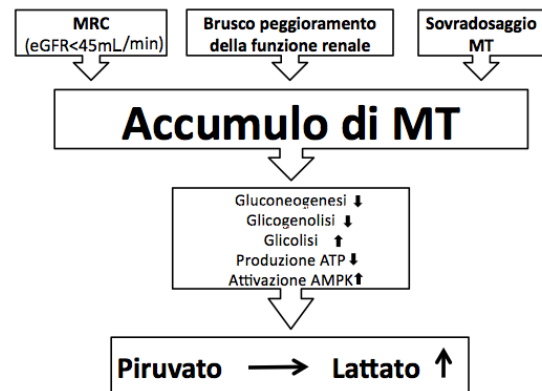


Fig. 2 - Meccanismi putativi di MALA.

che, invece, consumano ATP (la gluconeogenesi). L'aumentata glicolisi incrementa la produzione di piruvato che non può essere smaltito adeguatamente per via aerobica (ciclo di Krebs e successiva catena di trasporto degli elettroni), in quanto la MT blocca la catena di trasporto degli elettroni. Il piruvato non può neanche utilizzare la via della gluconeogenesi perché anche questa via metabolica è inibita. In tale situazione, la più rapida via d'uscita per il piruvato è la sua trasformazione in lattato che, pertanto, tende ad accumularsi nella cellula (9).

In letteratura è segnalato un incremento nell'utilizzazione della MT (16); inoltre, i dati della *National Health and Nutrition Examination Survey* (17) evidenziano che l'uso di MT in pazienti con un Filtrato Glomerulare stimato (eGFR) superiore a 90 mL/min è elevato (90.4%), ma il farmaco è utilizzato anche da pazienti con un eGFR inferiore a 60, in particolare compreso tra 30 e 60 mL/min. Per tali valori di eGFR l'uso di MT è, di solito, formalmente controindicato ma le Linee Guida ne consigliano un utilizzo prudente (18). Nello stesso lavoro viene segnalato che il 17.9% dei pazienti con un eGFR inferiore a 30 mL/min assumeva MT malgrado sia quasi univocamente controindicata in tale stadio di compromissione renale. Questi risultati erano relativi a un periodo in cui la *Food and Drug Administration* (FDA) poneva una controindicazione al farmaco per valori di Creatinemia nei maschi maggiore di 1.5 mg% e di 1.4 mg% nelle donne. Ciò, malgrado da tempo la comunità nefrologica proponesse per la valutazione della funzione renale l'utilizzo dell'eGFR piuttosto che della creatinemia; tale parametro, infatti, può subire variazioni principalmente legate all'età. Infatti, una creatinina sierica di 1.5 mg/dL in un soggetto sano di 30 anni di sesso maschile corrisponde a un eGFR approssimativo di 70-75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, mentre lo stesso valore di creatinemia in un maschio di 70 anni è pari a un eGFR di circa 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (19).

La FDA ha recentemente emanato nuove raccomandazioni per l'uso della MT nei pazienti con valori di eGFR fino a 30 mL/min (20); queste raccomandazioni consentiranno a più pazienti con compromissione lieve/moderata di ricevere la MT, in quanto, in questa tipologia di pazienti, il rischio

di Acidosi Lattica è stato negli ultimi anni molto discusso e probabilmente sovrastimato. L'aspetto negativo di questa sovrastima implica il mancato utilizzo della MT nelle fasi più avanzate di Malattia Renale Cronica. Questi pazienti tipicamente presentano insulino-resistenza, condizione ove la MT è, invece, molto efficace; inoltre, proprio a causa dell'insufficienza renale, essi hanno un maggiore rischio di ipoglicemia severa sia con l'insulina che con molti altri ipoglicemizzanti orali (21).

Le attuali raccomandazioni della FDA (20) prevedono che:

- l'eGFR deve essere valutato prima che i pazienti inizino il trattamento con MT e in seguito almeno una volta all'anno;
- la MT è controindicata nei pazienti con eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;
- non si raccomanda di iniziare il trattamento con MT nei pazienti con eGFR tra 30 e 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;
- se l'eGFR scende al di sotto di 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in un paziente già in terapia con MT, i benefici e i rischi di continuare il trattamento dovrebbero essere valutati oculatamente;
- la MT non deve essere somministrata per 48 ore dopo una procedura di *imaging* con m.d.c. iodato in pazienti con eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o una storia di malattia epatica, alcolismo o insufficienza cardiaca o in quelli che ricevono m.d.c. per via intra-arteriosa;
- l'eGFR deve essere rivalutato prima di riprendere l'assunzione del farmaco.

Le raccomandazioni della FDA sono a grandi linee in sintonia con l'EMA (*European Medicines Agency*) che, il 16 ottobre 2016, ha aggiornato le informazioni del prodotto (22). L'EMA riporta che nei pazienti con moderata riduzione della funzionalità renale devono essere prese in considerazione dosi ridotte, in base alle raccomandazioni di dosaggio fornite nelle informazioni aggiornate del prodotto; queste forniscono dettagli anche sui fattori di rischio per l'Acidosi Lattica, che devono essere riesaminati prima e nel corso del trattamento.

Un possibile approccio alla riduzione di dosaggio per gradi di compromissione renale crescenti è fornito dal lavoro di Inzucchi et al (23). Questi Autori propongono:

- un dosaggio giornaliero massimo di 2550 mg sino a un eGFR di 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;
- con un eGFR tra 45 e 60 mL/min, il dosaggio giornaliero massimo non deve superare i 2000 mg, tuttavia la somministrazione va evitata se la funzione renale è o potrebbe diventare instabile; va, inoltre, intensificato il *follow-up* della funzione renale;
- con un eGFR tra 30 e 45 mL/min il dosaggio massimo giornaliero deve essere di 1000 mg: in tale stadio non bisogna iniziare la terapia con MT, ma, se la terapia è già in atto, può essere continuata: anche in tale caso la somministrazione va evitata se la funzione renale è o potrebbe diventare instabile; va, inoltre, intensificato il *follow-up* della funzione renale.

Gli Autori specificano che questa strategia non è stata valutata né validata da *trial* clinici e che non ci sono dati per supportarne l'efficacia e la sicurezza per il miglioramento degli *outcome* clinici.

Le Linee Guida dell'*European Renal Best Practice* (ERBP) (6) sulla terapia del diabete nei pazienti con Malattia Renale Cronica avanzata sostengono una posizione ancora più estrema, lasciando la possibilità di prescrivere la MT, con cautela, anche ai pazienti in dialisi. A tal proposito è stato di recente pubblicato uno studio (24) condotto su 83 pazienti con DM2 in peritoneodialisi automatizzata (APD). La MT è stata somministrata in una dose di 500-1000 mg/die. Gli Autori segnalano che la MT ha consentito un migliore controllo del DM2 con una significativa riduzione del BMI. La presenza di iperlattacidemia (>2 e ≤5 mmol/L) non si associava a un'acidosi evidente. Nessun paziente aveva Acidosi Lattica; non è stata riscontrata una correlazione tra concentrazioni plasmatiche di MT e di lattato. Le conclusioni degli Autori sono che la MT può essere usata con cautela in un particolare gruppo di pazienti con ESRD in APD; tuttavia, è necessario valutare con ocularità quando nella pratica di tutti i giorni si possa utilizzare la MT in questa tipologia di pazienti senza esporli a rischi.

### Proposta di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (P.D.T.A) "territoriale"

Da quanto riportato nella recente letteratura scientifica e da quanto disposto dalle Agenzie regolatorie si propone un P.D.T.A. "territoriale" da poter condividere con i Medici di Medicina Generale:

- l'eGFR deve essere valutato prima dell'inizio del trattamento con MT e successivamente almeno una volta all'anno;
- la MT può essere utilizzata in pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta (eGFR = 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>);
- iniziare il trattamento con MT in pazienti con eGFR tra 30 e 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> non è raccomandato; se già in atto, la prescrizione può essere continuata valutando il rapporto rischio/beneficio (opportuno intensificare i controlli dell'eGFR con riduzione della posologia utilizzando una DoseMax giornaliera 1000 mg);
- la MT è controindicata con un eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;
- la MT non deve essere somministrata nel giorno stesso e nelle 48 ore successive di una procedura di *imaging* con m.d.c. iodato in pazienti con eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o con una storia di epatopatia, alcolismo, disidratazione o insufficienza cardiaca; l'eGFR dovrebbe essere valutato prima della procedura e rivalutato prima di riprendere la somministrazione.

Tenendo presente che un considerevole accumulo plasmatico di MT è la condizione predisponente necessaria a generare un'Acidosi Lattica, metodi alternativi di formulazione di MT che possano ridurre al minimo l'esposizione sistemica

mantenendo l'efficacia antidiabetica per pazienti ad alto rischio sono auspicabili. De Fronzo et al (25) hanno riportato evidenze che l'effetto primario di MT risiede nell'intestino umano. Essi hanno utilizzato una nuova formulazione di MT a rilascio ritardato (Met DR). Trattasi di una MT a rilascio immediato rivestita da un "coat" che consente il rilascio del farmaco a pH 6.5, ovvero nel tratto più basso dell'intestino, dove l'assorbimento di MT è minore. Ciò determina una biodisponibilità del farmaco molto più bassa (25%). Quindi, l'utilizzo di Met DR, producendo una ridotta esposizione plasmatica, potrebbe essere particolarmente utile nei pazienti con condizioni che aumentano il rischio di pericolo di vita per MALA, tra cui insufficienza renale, disfunzione cardiaca, insufficienza epatica o malattie intercorrenti come la disidratazione.

Queste evidenze sono interessanti ma preliminari; sono necessari ulteriori studi su ampie casistiche.

### Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

### Bibliografia

- Bakris GL, Molitch ME. Should restrictions be relaxed for Metformin use in chronic kidney disease? Yes, they should be relaxed! What's the fuss? *Diabetes Care*. 2016;39:1287-1291.
- Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diab Int*. 2004;21:3115-117.
- Patade GR, Marita AR. Metformin: A journey from countryside to the bedside. *J Obes Metab Res*. 2014;1:127-130.
- Kalantar-Zadeh K, Derose SF, Nicholas S, Benner D, Sharma K, Kovesdy CP. Burnt-out Diabetes: the impact of CKD progression on the natural course of diabetes mellitus. *J Ren Nutr*. 2009;19(1):33-37.
- Sterne J. Innovations in antidiabetics. nn dimethylamine guanidyl guanidine [N.N.D.G.]. *Maroc Med*. 1957;36:1295-1296.
- Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:ii1-ii142.
- Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):81-98.
- Briet C, Saraval-Gross M, Kajbaf F, Fournier A, Hary L, Lalau JD. Erythrocyte metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying severity of chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2012;5:65-67.
- Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Should restrictions be relaxed for Metformin use in chronic kidney disease? No, we should never again compromise safety! *Diabetes Care*. 2016;39:1281-1286.
- Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS, El-Deen MA, et al. Metformin in peritoneal dialysis: a pilot experience. *Perit Dial Int*. 2014;34:368-375.
- Salpeter RS, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD002967.
- Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactate acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:1659-1663.
- Aguilar C, Reza A, Garcia JE, Rull JA. Biguanide related lactic acidosis: incidence and risk factors. *Arch Med Res*. 1992;23:19-24.
- Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonyleureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2008;31:2086-2091.
- Heaf JG, Van Biesen W. Metformin and chronic renal impairment: A story of choices and ugly ducklings. *Clinical Diabetes*. 2011;29(3):97-101.
- Carracedo-Martínez E, Pia-Morandeira A. Metformin also as first choice in patients with normal weight. Has its use increased? *Aten Primaria*. 2009;41(6):324-328.
- Flory JH, Hennessy S. Metformin use reduction in mild to moderate renal impairment: Possible inappropriate curbing of use based on Food and Drug Administration contraindications. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):258-259.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-1596. Erratum in: *Diabetologia*. 2013;56(3):680.
- Bakris GL, Molitch ME. Should restrictions be relaxed for Metformin use in chronic kidney disease? Yes, they should be relaxed! What's the fuss? *Diabetes Care*. 2016;39:1287-1291.
- FDA Drug Safety Communication. FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>. Accessed August 4, 2016.
- Locatelli F, Del Vecchio L, La Milia V. Uso dei farmaci nell'insufficienza renale: *primum non nocere!* I casi esemplificativi di azatioprina, metformina e denosumab. *G Ital Nefrol*. 2016;33:5.
- European Medicines Agency (EMA). Uso della metformina nel trattamento del diabete ora esteso ai pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta. Aggiornate le informazioni del prodotto in merito alle raccomandazioni per i pazienti con insufficienza renale. Accessed: October 14, 2016.
- Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in Patients with Type 2 Diabetes and Kidney Disease A Systematic Review. *JAMA*. 2014;312(24):2668-2675.
- Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS, Noor AS, et al. The Phantom of metformin-induced lactic acidosis in end-stage renal disease patients: time to reconsider with peritoneal dialysis treatment. *Perit Dial Int*. 2017;37(1):56-62.
- Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, et al. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies. *Diabetes Care*. 2016;39:198-205.