

**Metforminordination I Samband Med Reducerat Njurfunktion i Tunafors
Vårdcentral.**

Oktober 2016

Handledare - Annika Bardel \ Thorne Wallman

PrimUS

ST- Läkare - Mustafa Othman

Allmänmedicin

Sörmlands landsting

Innehåll

Abstrakt.	3
Introduktion.	4
Metformin.	5
Metformin, fenformin och laktatacidos.	6
Syfte	8
Metoden och Population	8
Etisk prövning.	11
Resultat.	11
Diskussion.	13
Konklusion.	16
Referenser	17

Abstrakt.

Bakgrund. Metformin är ett väletablerat läkemedel för behandling av typ 2 diabetes mellitus (T2DM). Det finns allt större bevis som stöder metformins fördel i att minska morbiditet och mortalitet. Men associationen med laktatacidos har resulterat i dess kontraindikation hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion. Svenska nationella riktlinjer har föreslagit försiktighet vid eGFR under 60 och kontraindikation vid eGFR under 45.¹

Syfte. Att kolla hur terapeutiska hantering är implementerat enligt socialstyrelsens nationella riktlinjer och hur många patienter står fortfarande på metformin trots eGFR mindre än 45 som har sökt Tunafors VC mellan jan 2013 till jan 2015.

Population. Patienter som ingick i studien var vuxna mellan 60 till 75 års ålder med diagnosen T2DM och behandlades med metformin med eller utan insulin.

Val gjordes av slumpvis 100 patienter, 76 män och 24 kvinnor, som har besökt Tunafors VC för årskontroll mellan jan 2013 till jan 2015. Alla data samlades in från patienternas vårdcentral journaler, lab lista och medicinlista från 2013 till 2016. Insamling av följande data gjordes för varje patient från sista besöket: ålder, kön, metformin, eGFR enl MDRD, P-kreatinin > 70, vikt när det fanns registrerat.

Resultat. Bland 100 metformin behandlade patienter på Tunafors VC, identifierade vi 13 patienter med eGFR mellan 45 - 60 ml/min/1,73m² och bara 5 patienter med eGFR under 45 ml/min/1,73m².

Konklusion. Diabetes mellitus är en av de vanligaste orsakerna till en försämrad njurfunktion. Laktatacidos är en ovanlig, men potentiellt livshotande komplikation av metformin användning. Slutsatsen är att 5 % av de metformin behandlade patienter fortsatte metformin trots den minskade njurfunktionen. Men ingen av de metformin behandlade patienterna hade eGFR-nivåer under den absoluta kontraindicerade eGFR av 30 ml/min/1,73m². Denna studie visar att trots varningen mot metformin hos patienter med reducerad njurfunktion i nationella riktlinjer, och litteraturen är metformin fortfarande använt av patienter med reducerad njurfunktion.

Introduktion.

Metformin är ett väletablerat läkemedel för behandling av typ2 diabetes mellitus(T2DM). Det har använts i över 40 år för patienter med T2DM¹, med över 40 miljoner patient-års erfarenhet under ett halvt sekel.²

T2DM är en kronisk progressiv sjukdom, som orsakar stor morbiditet och mortalitet på grund av mikro- och makro vaskulära komplikationer. T2DM ökar dramatiskt över hela världen, vilket resulterar en stor vård belastning.³ Det är också den vanligaste orsaken till kronisk njursjukdom (CKD).⁴ Prevalensen av kronisk njursjukdom bland T2DM patienter uppskattas till 25 - 40% över hela världen.⁵⁻⁷

Metformin är ett mycket effektivt läkemedel avseende glukos reduktion med relativt få biverkningar⁸ och har andra potentiella fördelar, såsom sänkning av kardiovaskulär risk,⁹⁻¹⁰ (en egenskap som inte uppvisas av sulfonureider eller insulin)¹¹ och eventuell sänkning av cancerrisk,¹² vilket resulterar i en reduktion av både mortalitet och morbiditet i typ 2-diabetes. Dock finns fortfarande oro över möjlig biverkan av laktatacidos, ett ovanligt tillstånd med mortalitet på upp till 50 %.¹³

Metformin är ett derivat av substituerad guanidine sammansättning (1, 1-dimethylbiguanide) och har använts i klinisk behandling av T2DM sedan 1957. De andra två biguanider, fenformin (phenethylbiguanide) och buformin (butylbiguanide) var mer potenta än metformin och användes på 60-talet och 70-talet, men deras association med laktatacidos och därmed ökade mortalitetsrisk ledde till deras borttagning från marknaden i många länder.^{14,15}

Metformin är för närvarande den enda biguanid som rekommenderas för klinisk användning i USA, Storbritannien och större delen av Europa.

Eftersom metformin elimineras oförändrat via njurarna, har användandet ofta varit begränsad, särskilt hos patienter med reducerad njurfunktion som kan vara mest exponerad för metformin biverkningar. Så sker på grund av oro för att ackumulation kan associeras med laktatacidos (om eGFR faller ökar den teoretiska risken för laktatacidos.)¹⁶

Reducerad njurfunktion och kronisk njursjukdom är en vanlig konsekvens av mikrovaskulära komplikationer hos patienter med T2DM. Detta fenomen är associerat med lång diabetes duration och otillräcklig glykemisk kontroll. Därför är terapeutisk behandling av diabetes mer komplicerad hos patienter med reducerad njurfunktion.

Reducerad njurfunktion kommer att påverka farmakokinetiken och effekterna av läkemedel som elimineras via njurarna ^{17,18} så lämpligheten av läkemedel bör utvärderas och doser vara anpassade även under måttlig reducerad njurfunktion.

Njurfunktionen beskrivs som normal, steg I, när eGFR är 90 ml/min/1,73 m² eller högre. Reducerad njurfunktion kategoriseras som mild, eller steg 2, när eGFR är 60-89 ml/min/1,73 m². I måttlig och svår reducerad njurfunktion, steg 3 och 4, är eGFR 30-59 och 15-29 ml/min/1,73 m², respektive. I steg 5, eller njursvikt är eGFR under 15 ml/min/1,73 m².¹⁹

Läkemedelsverket rekommenderar från 2010 utsättning av metformin hos patienter med en e GFR under 45 ml/min/1,73 m²; men rekommenderar eGFR tröskelvärden som ska utlösa försiktig användning och dosreduktion, men inte utsättning av behandling, med GFR som varierar mellan 60 och 45 ml/min/1,73 m².²⁰

Metformin.

Metformin godkändes i Europa på 1950-talet för behandling av T2DM. Preparatet är rekommenderad förstahandsbehandling på grund av dess låga kostnad, säkerhetsprofil, viktreduktion, och har andra potentiella fördelar, såsom sänkning av kardiovaskulär risk.⁷⁻⁸ Det finns också allt mer data som tyder på att metforminbehandling är associerad med minskad risk för utveckling och spridning av cancer.¹⁰

Medan metformin är kontraindicerat hos patienter med vissa akuta och kroniska tillstånd- såsom svåra infektioner, hjärt- eller andningsstillestånd, chock eller kronisk reducerat njur- eller leverfunktion - på grund av risk för laktatacidos.²¹⁻²²

Reducerad njurfunktion och kronisk njursjukdom är en vanlig konsekvens av mikrovaskulära komplikationer hos patienter med T2DM, som står för den största delen av

kostnaden för sjukdomen.²³ Prevalensen av kronisk njursjukdom hos T2DM patienter uppskattas till 25 - 40% i världen ²⁴⁻²⁶, på grund av den höga prevalensen kvarstår oro över möjlig biverkan av laktatacidos.

Eftersom metformin exklusivt elimineras via njurarna med halveringstid på 1,5-6,9 timmar, ²⁷ kan patienter med reducerad njurfunktion vara känsliga för dessa biverkningar.

Andra biverkningar av metformin som är vanligare och har rapporterats hos upp till 20% av patienterna.²⁸ Dessa inkluderar gastrointestinala problem såsom illamående, anorexi, metall smak, magbesvär och diarré. ²⁹ Mindre vanliga biverkningar från långtids metformin terapi inkluderar vitamin B12 malabsorption.³⁰⁻³²

Metformin används som monoterapi eller i kombination med andra perorala läkemedel eller ibland insulin. Den kliniska effekten av metformin att minska hyperglykemi är väl etablerad. Dess antihyperglykemiska effekt är till stor del på grund av inhibering av leverns glukoneogenes ³³, ökad insulinmedierad omhändertagande av glukos ^{34,35} och inhibering av fettsyra oxidation.³⁶ Även en minskning av intestinal glukosabsorption av metformin har föreslagits. Emellertid är den exakta mekanismen för intracellulär verkan av metformin fortfarande okänd.

Dessutom har en nyligen genomförd studie av diabetespatienter med hjärtsvikt visat en större minskning av dödlighet och sjukhusinläggningar som är associerad med metforminbehandling än med någon av de övriga anti-diabetes medicinerna.³⁷

Metformin, fenformin och laktatacidos.

Laktatacidos är en metabolisk acidosis som definieras av plasma laktat nivå högre än 5 mmol / L och pH mindre än 7,35. När den är allvarlig, är den associerad med multisystem organdysfunktion -särskilt neurologiska (stupor, koma, kramper) och kardiovaskulär (hypotoni, ventrikulär fibrillation) med en hög mortalitetsrisk.

Metformin har ansetts orsaka ökad risk för laktatacidos. Vilket resulterat i att metformin behandling är kontraindicerad hos patienter som löper risk att utveckla laktatacidos, till exempel patienter med hjärt-och njursjukdomer.³⁸

Farmakokinetiken för metformin skiljer sig väsentligt från den i fenformin, som var en ursprunglig biguanid som togs bort från marknaden för nästan 40 år sedan baserat på en signifikant ökad risk för laktatacidos.

Metformin elimineras helt via njurarna (halveringstid 6,5 timmar),³⁹ medan fenformin, en lipofil, som metaboliseras via levern och utsöndras långsammare via njurarna (halveringstid 7-15 timmar). Skillnaden från fenformin, metformin inte höjer faste laktat nivåer och ackumuleras inte i levern.⁴⁰ Fenformins lever ackumulering orsakar en nedgång i hepatocellulärt pH. En acidotisk intracellulär miljö inhiberar ytterligare laktat leverupptag och leder till en ökad cirkulation av laktat. I motsats, elimineras metformin snabbt oförändrat via njurarna, och börjar därför lätt att ackumuleras när GFR sjunker.

Fenformin ökar också muskel laktat sekretion och inhiberar laktat oxidation, effekter som inte delas av metformin.⁴¹

En Cochrane systematisk genomgång av över 200 studier utvärderade incidensen av laktatacidos hos patienter som behandlades med metformin vs icke-metformindiabetes mediciner. För 100,000 personer var incidensen av laktatacidos 5,1 fall i metformingruppen och 5,8 fall i icke-metformingruppen. Författarna drog slutsatsen att metformin inte är associerat med en ökad risk för laktatacidos.⁴⁰

I en annan studie från Tyskland som undersökte förskrivning av metformin utanför dess kliniska rekommendationer, hade 73% av 308 patienter minst en kontraindikation för läkemedlet; trots detta ses inga fall av laktatacidos.⁴²

Även 1998 Brown och kollegor rapporterade om incidensen av laktatacidos före och efter införandet av läkemedlet i USA: de fann ingen skillnad i incidens bland 41000 patienter.⁴³

Studiens syfte

Att med denna retrospektiva studie syftar till att kontrollera hur många av T2DM patienter som har sökt Tunafors VC mellan jan 2013 till dec 2015, som står på metformin trots GFR mindre än 45 ml/min/1,73 m².

Metoden

Vi sökte i NCS Cross Vårdokumentation hur många patienter med T2DM som har besökt Tunafors VC för års kontroll mellan jan 2013 till dec 2015 samt hur många av dem patienter står förfarande på metformin trots GFR mindre än 45. En retrospektiv studie.

Patienter slumpmässigt utvalda:-100 patienter, 76 män 24 kvinnor, har besökt Tunafors VC för års kontroll mellan jan 2013 till dec 2015.

Alla data samlades in från patienternas patientjournaler på vårdcentralen, lab lista och läkemedelslista.

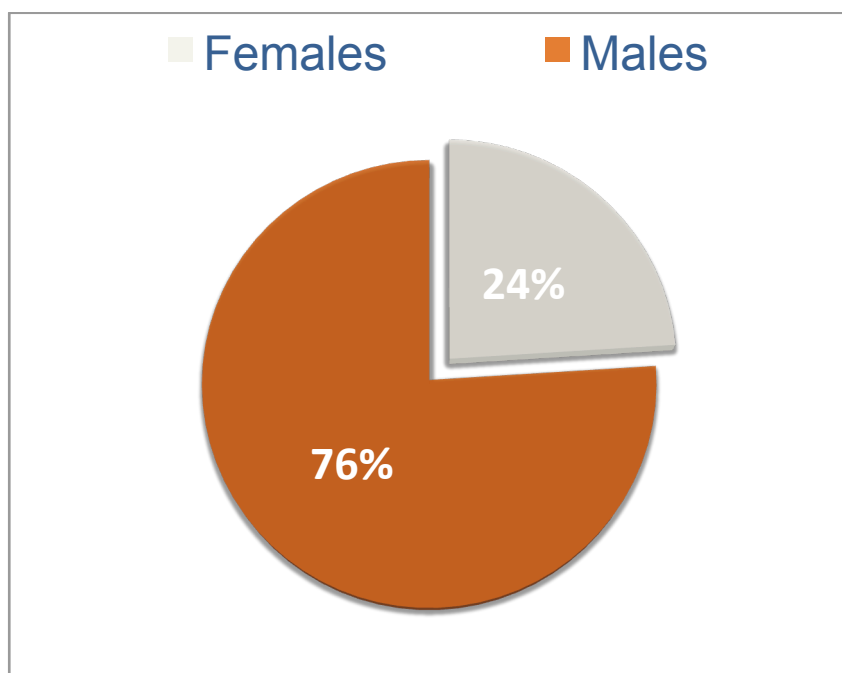
Insamling av följande data gjordes för varje patient: ålder, kön, läkemedel, eGFR enl MDRD, P-kreatinin > 70, vikt när det fanns registrerat.

Population

Patienter som ingick i studien var personer i åldern 60 till 75 år med diagnosen T2DM och behandling med metformin med eller utan insulin.

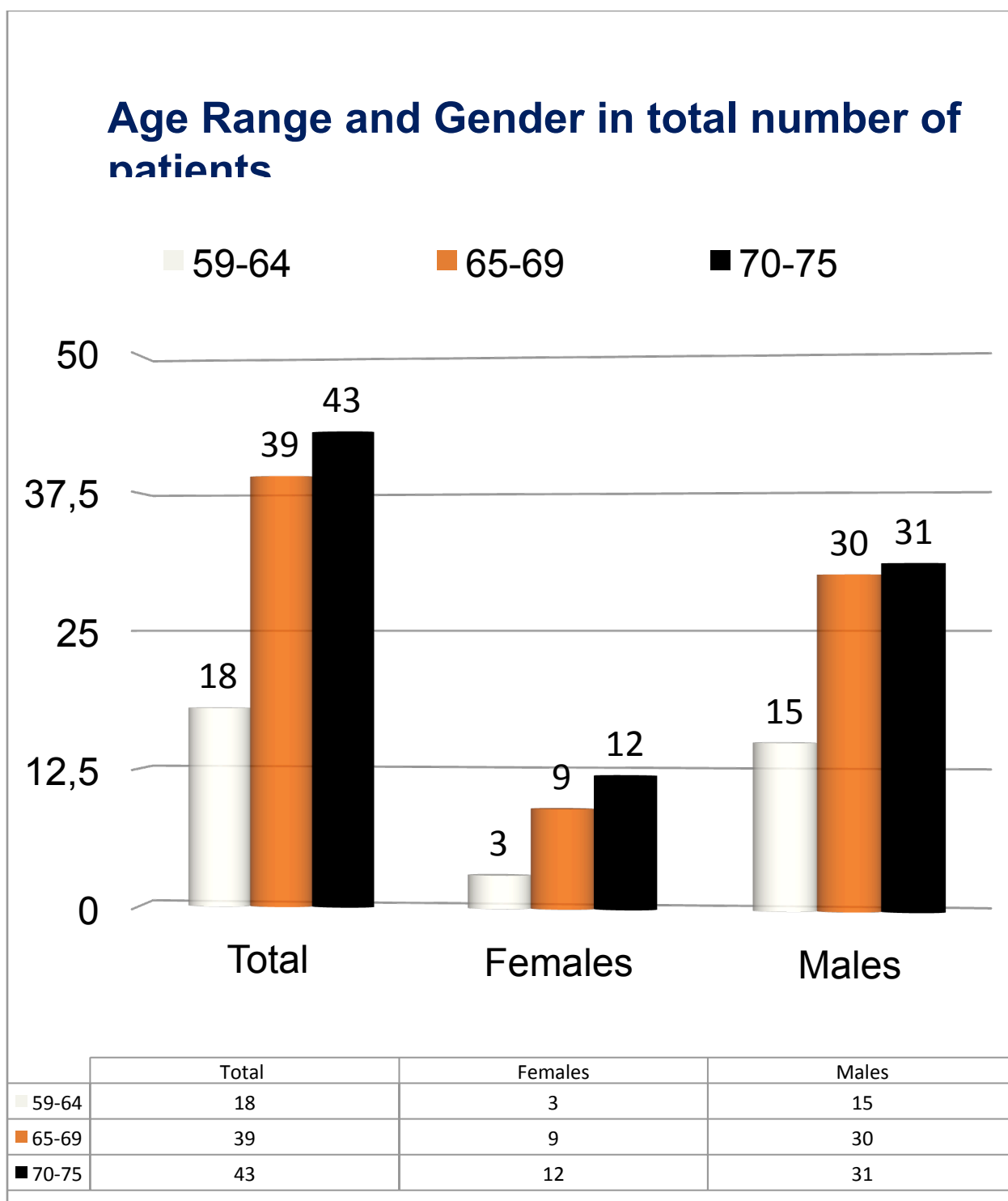
Enligt rekommendationer från nationella riktlinjer för diabetesvård: utsättning av metformin hos patienter med en eGFR under 45 ml/min/1,73 m², men rekommenderas eGFR tröskelvärden som ska utlösa försiktig användning och dosreduktion, men inte utsättning av läkemedlet, varierar mellan 60 och 45 ml/min/1,73 m² för att förebygga utveckla laktatacidos.²⁰

Figur 1



Andel män och kvinnor som ingick i studien\ VC Tunafors mellan Jan 2013 och Dec 2015 med diagnos T2DM

Åldersgrupp och kön hos samtliga patienter (Tabell 1)



Etisk prövning.

Godkännande från verksamhetschefen på vårdcentralen för att gå in i journalen för DMT2 patienter för att kolla provsvar som inkluderar eGFR och vad fick de för läkemedels behandling (Metformin) har givits. Denna studie kan inte skada någon patient. Däremot kan patienternas hälsa kan påverkas positiv genom att följa de nya rekommenderade behandling förslagen med metformin i relation till GFR.

För att se hur många patienten som står på metformin trots eGFR mindre än den accepterade nivån och presentera resultat för läkare och DM teamet på vårdcentralen för att uppnå bättre uppföljsamhet till behandlings rekommendation.

Resultat.

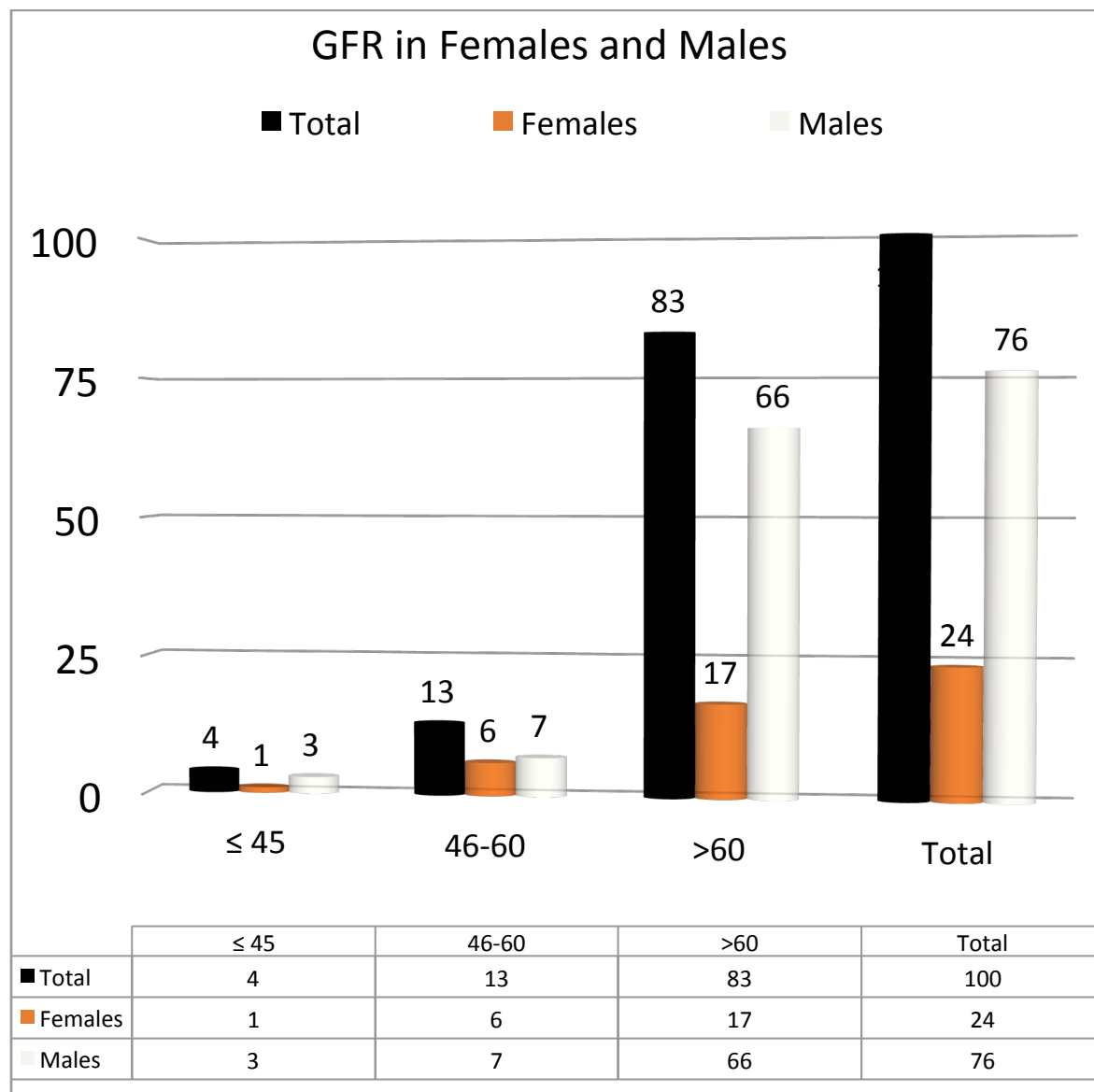
Patienter som ingår i studien var vuxna mellan 60-75 års ålder med diagnosen T2DM och behandlades med metformin med eller utan insulin. Se figur 1.

I tabell 1 presenteras totala antalet patienter och kön i tre olika ålders grupper. (59-64 års ålder totalt 18, Kvinnor 3, Män 15. 65-69 års ålder totalt 39, kvinnor 9, män 30. 70-75 års ålder, totalt 43, kvinnor 12, män 31).

Bland 100 metformin behandlade patienter på Tunafors VC, identifierades 13 patienter med eGFR mellan 45 - 60 ml/min/1,73m² och bara 5 patienter med baseline eGFR under 45 ml/min /1,73m². Se tabell 2.

Konklusion visar att 5% av de metformin behandlade patienter fortsatte med metformin trots den minskade njurfunktionen. Men ingen av metformin behandlade patienterna hade eGFR-nivåer under den absoluta kontraindicerat eGFR av 30 ml/min/1,73m².

Tabell 2



GFR I kvinnor och män

Diskussion.

Reducerad njurfunktion kan ofta gå oupptäckt. Vilket är ett bekymmer för två skäl: För det första: patienter utan en dokumenterad diagnos av reducerad njurfunktion är mer benägna att gå vidare till ESRD (end stage renal disease) jämfört med dem som har diagnos, och för det andra kan patienter ordinerats olämpliga läkemedel eller doseringar.

Forskning har visat att det finns en hög prevalens av reducerad njurfunktion i den allmänna befolkningen; ca 10% lider av varierande svårighetsgrad av tillståndet.⁴² Den ökande prevalens av reducerad njurfunktion tros vara relaterad till den åldrande befolkningen samt en ökad prevalens av diabetes mellitus och högt blodtryck. Detta gör att valet av lämplig läkemedelsbehandling hos patienter med reducerad njurfunktion blir mer utmanande och komplex. Dessa patienter använder ofta andra läkemedel för behandling av olika underliggande sjukdomar och kan utsättas för en hög risk för läkemedels relaterade problem.

Lämpligheten av läkemedel bör utvärderas och doser anpassas även under måttligt reducerad njurfunktion för att minska risken för akut njursvikt. Det är därför viktigt att vårdpersonal är väl medvetna om de utmaningar som är associerade med medicin användning vid reducerad njurfunktion.

För att förhindra mikro och makrovaskulära diabetes associerade komplikationer är god glykemisk kontroll mycket viktig vid behandling av typ 2 DM. Metformin är ett av de terapeutiska alternativ som ges för att förbättra glykemi men försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion föreslås på grund av den teoretiska associeringen med laktatacidos.

Laktatacidos är ovanlig hos patienter med DM som behandlas med metformin. Studien visar att trots varningen för metformin hos patienter med reducerad njurfunktion i nationella riktlinjer för behandling och i litteraturen, används metformin fortfarande. Studien visar att endast 5 procent av de valda Metformin användare fortsätter att ta

metformin trots minskning av GFR. Detta upptäcktes hos patienters läkemedelslistor, trots låg GFR. Vilket bekräftar resultaten från tidigare mindre studier och föreslår att våra resultat är tillämpliga på andra europeiska länder. En skotsk studie av 11 297 metformin användare från en diabetesregister fann att så många som 25% av användarna hade en eGFR av $<60 \text{ ml / min / } 1,73\text{m}^2$, varav 14% med eGFR 50-59 ml / min / $1,73\text{m}^2$, 8,5% med eGFR 40-49 ml / min / $1,73\text{m}^2$, 2,8% med en eGFR av 30-39 ml / min / $1,73\text{m}^2$.

Det är också värt att nämna att det största problemet med metforminbehandling i CKD-patienter är att förebygga intoxication. Mekanismen för metformin toxicitet är hög plasma metformin koncentration som så småningom stoppar leverns glukoneogenes och därmed leder till laktat katabolism. Det skulle vara fördelaktigt att övervaka terapi med regelbundna mätningar av metformin koncentrationen, speciellt för de patienter som är underbehandlade.

Behandlingsriktlinjerna ger råd för korrekt behandling av dessa patienter! Dock, vilket framgår av våra resultat, är denna kunskap inte alltid framgångsrikt implementerad i klinisk praxis. Orsaken kan vara att reducerad njurfunktion ofta är okänd till de mest avancerade stadier av sjukdomen och läkare är inte heller tillräckligt medvetna om utmaningarna i förskrivning av läkemedel i denna åldersgrupp.

Incidens av laktatacidos under metforminbehandling är ganska låg, om inte ibland överdrivna, och metformin är inte nödvändigtvis ansvarig när laktatacidos inträffar hos de patienterna. Trots högre metformin nivåer hos personer med reducerad njurfunktion, är de nivåerna fortfarande kvar i stor utsträckning inom det terapeutiska intervallet.

Det finns inga universellt överenskomna riktlinjer om när man ska sluta med metformin vid reducerad njurfunktion. Olika behandlingsriktlinjer ger olika rekommendationer för användning av metformin till patienter med måttlig till och med kraftigt nedsatt njurfunktion. Alla rekommendationer är överens om att njurfunktionen bör övervakas, och att dosen bör reduceras eller behandlingen tillfälligt avbrytas.

Den största begränsningen med denna studie är relaterad till dess begränsade storlek. Dessutom valde vi att endast inkludera patienter från ett specifikt geografiskt område i en specifik vård central. En annan begränsning är att metformindosen inte inkluderats i vår studie. Med tanke på den utbredda användningen av MDRD eGFR vilket är viktigt för att vägleda förskrivning, och bidra till tidig upptäckt av nedsatt njurfunktion, men hos patienter med extrem ålder och kroppsvikt kan det vara mycket otillförlitliga.

Styrka i denna retrospektiv studie att resultaten understryker behovet av att öka fokus på läkemedelsbehandling och läkemedelsdosering, hos patienter med reducerad njurfunktion vilket ses i läkemedelsverkets nya rektlinjer från oktober 2016 ⁴⁵.

Farmaceutisk intervention och deltagande i behandlingsteamet kommer sannolikt att ha ett positivt bidrag för att minska resultatet i andra studier farmaceut intervention ledde till omedelbara förändringar i läkemedel. Detta kommer att öka medvetenheten och optimera av läkemedelsbehandling i denna patientgrupp. Ytterligare läkarbesök och laboratoriekontroller för att övervaka njurfunktionen för enkelhetens justeringar av medicinering dos är nödvändig. Även regelbunden utvärdering av njurfunktionen genom att kontrollera eGFR och bör utvärderas var 3-6 månader beroende på baslinjen eGFR, stabilitet av eGFR, andra läkemedel och kroniska sjukdomar och oftare under akuta medicinska händelser.

Med tanke på effekten av metformin, den låga risken för laktatacidos, och det ökande antalet personer med T2DM och CKD, föreslås en ändringar av vårt perspektiv om metformin!

Andra länder har redan ändrat sina rekommendationer, till exempel, rekommenderar kanadensiska och australiska riktlinjer att använda metformin med försiktighet och minska metformindosen när eGFR är 30 till 60 ml / min / 1,73 m². Båda riktlinjer rekommenderar avbryta metforminterapi när eGFR är <30 ml / min / 1,73 m². ⁴⁴

Det verkar som laktatacidos orsakad av metformin har varit över betnad. Incidensen av laktatacidos i diabetes är oförändrat oavsett metformin ordinationer. Aktuella data visar tydligt att risken för metformin-associerad laktatacidos är låg.

I en nyligen publicerad artikel i Journal of American Medical Association, Inzucchi et al²² adresserar den kontroversiella frågan om huruvida metformin ökar risken för laktatacidos hos personer med kronisk njursjukdom. Inzucchi et al²² granskade publicerade artiklar från januari 1950 till juni 2014 för att fastställa risken för metformin-associerad laktatacidos hos patienter med T2DM och CKD. Deras analys visade att laktat nivå var ofta normal hos patienter som tar metformin med mild till måttlig CKD. I studier där metformin användning var associerad med ökad laktat nivå, har den ökningen inte överstigit den terapeutiska accepterade nivån (definierad som laktat nivå > 5 mmol / L och pH <7,35).

I de rapporterade fallen av laktatacidos, fanns andra associerade orsaker såsom infektion, leversvikt, akut njursvikt, eller kardiovaskulär kollaps. Metformin användning kopplades men det var inte klar orsak. De drog slutsatsen att incidensen av laktatacidos hos patienter som tar metformin var densamma som hos personer med T2DM som inte tar metformin. Med tanke på dessa resultat, föreslår författarna följande²².

För eGFR > 60 ml/min/1,73 m², använd en maximal daglig dos av 2550 mg metformin; för eGFR av 45-59 ml / min / 1,73 m², använd inte mer än 2000 mg metformin per dag; och för eGFR av 30-44 ml / min / 1,73 m², använder inte mer än 1000 mg per dag. Författarna föreslår vidare att metforminterapi inte bör påbörjas hos patienter med eGFR-nivåer <45 ml/min/1,73 m² och avråder från att använda metformin hos patienter med eGFR-nivåer <30 ml/min/1,73 m².

Konklusion.

Diabetes mellitus är en av de vanligaste orsakerna till en försämrad njurfunktion. Laktatacidos är en ovanlig, men potentiellt livshotande komplikation av metformin användning. Slutsatsen är att 5 % av de metformin behandlade patienter fortsatte metformin trots den minskade njurfunktionen. Men ingen av de metformin behandlade patienterna hade eGFR-nivåer under den absoluta kontraindicerade eGFR av 30 ml/min/1,73m². Denna studie visar att trots varningen mot metformin hos patienter med reducerad njurfunktion i nationella riktlinjer, och litteraturen är metformin fortfarande använt av patienter med reducerad njurfunktion.

1. Läkemedelsbehandling vid typ 2 diabetes - Läkemedelsverket / Medical Products Agency. (https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/L%c3%a4kemedelsbehandling%20vid%20typ%202-diabetes_rek_bokm%c3%a4rken.pdf)
2. McCormack J et al (2005) Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 173(5):502-504
3. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas Update 2012*. 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2012.
4. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:850-886.
5. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of non-albuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011;29:1802-1809.
6. Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clin Ther*. 2009;31:2608-2617.
7. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;346:1145-1151.
8. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):6.
9. Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*. 2012;2(4).
10. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E, Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):221-228.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-856.

12. Quinn BJ, Kitagawa H, Memmott RM, Gills JJ, Dennis PA. Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(9):469-480.
13. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999;22:925-7.
14. Williams RH, Palmer JP. Farewell to phenformin for treating diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1975;83:567-568.
15. Nattrass M, Alberti KGMM. Biguanides. *Diabetologia* 1978;14:71-74.
16. Sambol NC et al (1995) Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol* 35(11):1094-1102
17. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(8):757-73.
18. Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2005;89(3):649-87.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
20. https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/L%c3%a4kemedelsbehandling%20vid%20typ%202-diabetes_rek_bokm%c3%a4rken.pdf.
21. Salpeter SR, Greyber E, Paternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD002967.
22. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668-75.
23. Joyce AT, Lacoviello JM, Nag S, et al. End-stage renal disease associated managed care costs among patients with and without diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2829-2835.
24. Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clin Ther.* 2009;31:2608-2617.

25. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of non albuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011;29:1802-1809.
26. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;346:1145-1151.
27. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334:574-579.
28. Hermann LS. Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabetes Meta Rev* 1979;5:233-245.
29. Dandona P, Fonseca V, Mier A, Beckett AG. Diarrhoea and metformin in a diabetic clinic. *Diabetes Care* 1983;6:472-474.
30. Caspary WF, Zavada I, Reimold W, Deuticke U, Emrich D, Willms B, Alteration of bile acid metabolism and vitamin B12 absorption in diabetics on biguanides. *Diabetologia* 1977; 13:187-193.
31. Tomkin G. Malsorption of vitamin B12 in diabetic patients treated with phenformin: a comparison with metformin. *Br Med J* 1977; 3:673-675.
32. Bergman U, Boman G, Wiholm BE. Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. *Br Med J* 1978; 2:464-466.
33. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 227-237.
34. Hermann LS. Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabetes Metab Rev* 1979; 5:233-245.
35. Bailey CJ. Metformin revisited: its actions and indications for use. *Diabetic Med* 1988; 5:315-320.
36. Perriello G, Misericordia P, Volpi E, Santucci A, Santucci C, Ferranini E et al. Acute antihyperglycaemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes* 1994; 43: 920-928.
37. Eurich DT et al (2007) Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: a systematic review. *BMJ* 335:497-501.
38. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-9.
39. Sirtori CR, Franceschini G, Galli-Kienle M, et al. Disposition of metformin (N, N-dimethylbiguanide) in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1978;24(6):683-693.

40. 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*. 2006;1:CD002967.
41. Pernicova I, Korbonits M. Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):143-156.
42. Holstein A, Nahrwold D, Hinze s, Egberts EH. Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med* 1999;16:692-6.
43. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1659-63.
44. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J. Kidney Dis*. (2007)49 S12-S154.
45. <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2016/Metformin-kan-nu-anvand>.