

[Κωνσταντίνα Ηλιοπούλου](#)

## Renoprotective Effects of Metformin

Η μετφορμίνη είναι γενικώς αποδεκτό ότι αποτελεί την πρώτη φαρμακολογική εκλογή για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (TDM2), επειδή έχει την ικανότητα να ελαττώνει το σάκχαρο του αίματος σε συνδυασμό με τις επωφελείς επιδράσεις στα λιπίδια του πλάσματος, σωματικό βάρος και χαμηλή συχνότητα μικρο- και μακροαγγειακών συμβαμάτων.<sup>1,2</sup> Η μετφορμίνη έχει χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για περισσότερο των 60 ετών και ήταν το πρώτο φάρμακο που η ελάττωση του σακχάρου συνοδευόταν με βελτίωση των καρδιαγγειακών εκβάσεων σε διασταυρούμενες μελέτες.<sup>1,2</sup>

Αυξανόμενη της ηλικίας, παρατηρείται βαθμιαία αύξηση της νεφρικής νόσου. Μεταξύ των ετών 2013 και 2016, η χρόνια νεφρική νόσος αναφέρθηκε ότι ανήρχετο στο 14,8% στις ΗΠΑ στον γενικό πληθυσμό. Το Δεκέμβριο του 2016, υπήρχαν 2.160 ασθενείς με τελικό στάδιο νεφρικής νόσου (ESRD) ανά 100.000 πληθυσμό, σύμφωνα με το US Renal Data Systems Latest Annual Data Report.<sup>3</sup> Όθεν, υπάρχει επείγουσα αξίωση για αποτελεσματικά φάρμακα προκειμένου να επιβραδύνεται η νευρική διαταραχή.<sup>4</sup>

Πέραν της υπογλυκαιμικής δράσεως, η μετφορμίνη έχει πλειοτροπικές προστατευτικές επιδράσεις σε διάφορες νόσους στις οποίες περιλαμβάνεται το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, καρκίνος, νευρολογικές διαταραχές και νεφρική νόσος. Ειδικώς, σύμφωνα με αναδυόμενη ένδειξη έχουν αποδειχθεί πιθανές προστατευτικές επιδράσεις της μετφορμίνης στην οξεία νεφρική βλάβη, χρόνια νεφρική βλάβη (XNB), διαβητική νεφρική νόσο (ΔNN), πολυκυστική νεφρική νόσος, νεφρίτιδα του λύκου, νεφρικό νεόπλασμα και μεταμόσχευση νεφρού.<sup>5</sup>

**Ωφέλιμες Επιδράσεις της Μετφορμίνης:** Η μετφορμίνη είναι το πλέον γενικώς συνταγογραφούμενο αντιυπεργλυκαιμικό φάρμακο στον κόσμο, το οποίο πρωτίστως ελαττώνει το επίπεδο σακχάρου του αίματος και προλαμβάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Προσφάτως, μεγάλη προσοχή έχει δοθεί στα διάφορα πλεονεκτήματα της μετφορμίνης έναντι των άλλων από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων. Η μετφορμίνη είναι αποτελεσματικό φάρμακο, το οποίο αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη του ήπατος και του περιφερικού ιστού όπως επίσης ελαττώνει τον ηπατικό μεταβολισμό της γλυκόζης. Η μετφορμίνη έχει πολλαπλές ωφέλιμες επιδράσεις στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η ελάττωση των αθηρωματικών συνεπειών της αντιστάσεως στην ινσουλίνη και τις επιδράσεις της συγκολλησεως των αιμοπεταλίων. Διάφορες μελέτες

έχουν δείξει ευνοϊκές επιδράσεις της μετφορμίνης επί της εικόνας των λιπιδίων περιλαμβανόμενης της μέτριας βελτιώσεως του επιπέδου της ολικής χοληστερόλης, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και μικρά ή καμιά αλλαγή στα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικής χοληστερόλης.<sup>4,6</sup> Αυτή συνδυάζεται με ανακατανομή του λίπους από τα σπλάχνα και ελάττωση της κεντρικής παχυσαρκίας και του σωματικού βάρους.<sup>4</sup> Διασταυρούμενες μελέτες έχουν δείξει βελτίωση της ινωδολύσεως και ελάττωση του κινδύνου της θρομβογενέσεως μετά την χρήση της μετφορμίνης από τις ελαττώσεως του επιπέδου του πλάσματος ή δραστηριότητας του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1 και ελαττωμένης δραστηριότητας των παραγόντων της πήξεως VII και VIII.<sup>4</sup>

Η μετφορμίνη αναστέλλει τους προφλεγμονώδεις μεσολαβητές (ιντερλευκίνη-1, IL-6 και IL-8) και τον πυρηνικό παράγοντα KB στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα του ανθρώπου.<sup>7</sup> Επίσης η μετφορμίνη προλαμβάνει την αύξηση του οξειδωτικού stress και την λιπιδική υπεροξείδωση και ελαττώνει τα επίπεδα των αντιδραστικών οξυγονούχων στοιχείων στα ανθρώπινα λευκοκύτταρα δια της καθάρσεως των ελεύθερων ριζών ή καταστολής της ενδοκυτταρικής παραγωγής.<sup>7</sup> Η υπογλυκαιμία προκαλεί οξειδωτικό stress δια επεμβάσεως με την δραστηριότητα της νικοτιναινικής οξειδάσης και μεταφοράς ηλεκτρονίων της μιτοχονδριακής αλυσίδας. Το οξειδωτικό stress ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C μέσω της ασβεστοεξαρτώμενης φωσφολιπάσης A2 στους αγγειακούς ιστούς. Όθεν, η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C σχετίζεται με αμφότερα τα μεταβολικά συστατικά και το οξειδωτικό στρες προκαλούμενο από τη γλυκόζη.<sup>8</sup>

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί σημαντική προσοχή όσον αφορά την προστασία του κυττάρου του νεφρικού σωληναρίου με την μετφορμίνη. Στο παρελθόν, έχει αναφερθεί η βελτίωση της μιτοχονδριακής ομοιοστασίας από την μετφορμίνη μέσω της ελαττωμένης αποπτώσεως και κυτταρικού θανάτου.<sup>9</sup> Αυτό έχει δειχθεί σε μοντέλο αρουραίων όπου η μετφορμίνη είναι ικανή όσον αφορά την βελτίωση της προκληθείσης νεφρικής βλάβης από την γενταμικίνη. Έχει επίσης κατοχυρωθεί σε μοντέλο αρουραίου ότι η συγχορήγηση της μετφορμίνης και εκχυλίσματος σκόρδου είναι ικανή να προλάβει την νεφροτοξικότητα της για γενταμικίνης στους αρουραίους.<sup>10</sup> Ο Janjua και συνεργάτες επιβεβαίωσαν τις νεφροπροστατευτικές επιδράσεις της μετφορμίνης εναντίον της προκαλούμενης από την γενταμικίνη νεφροτοξικότητα στα κουνέλια.<sup>11</sup> Ο Amini και συνεργάτες παρατήρησαν ότι η μετφορμίνη ήταν ικανή να προλάβει ή να αμβλύνει την σωληναριακή βλάβη από την γενταμικίνη ή άλλους νεφροτοξικούς παράγοντες.<sup>12</sup> η γενταμικίνη αναστέλλει την οξειδωτική φωσφορυλίωση και ελαττώνει τα επίπεδα της τριφωσφορικής αδενοσίνης στα σωληναριακά κύτταρα του νεφρού. Αυτή αυξάνει το σχηματισμό των στοιχείων του αντιδραστικού οξυγόνου στα μιτοχόνδρια του φλοιού και προκαλεί κυτταρικό θάνατο. Αυτοί οι μηχανισμοί μπορεί μερικώς να αντιμετωπιστούν από την μετφορμίνη.<sup>13,14</sup>

Η θεραπεία με μετφορμίνη συνοδεύεται με χαμηλότερες συχνότητες θνησιμότητας σε περιπατητικούς ασθενείς πάσχοντες από αμφότερα διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια και με ελαττωμένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε διαβητικούς ασθενείς.<sup>15</sup> Εντούτοις, σε ορισμένες μελέτες έχει βρεθεί ότι ενήλικοι ασθενείς με 2 ή περισσότερες χρόνιες καταστάσεις (κολπική μαρμαρυγή, στεφανιαία αρτηριακή νόσος, κατάθλιψη, διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσος, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία και θρομβοεμβολική νόσος) η θεραπεία με μετφορμίνη δεν συνοδεύεται με ελαττωμένη θνησιμότητα.<sup>16</sup>

Η UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) απέδειξε ότι η θεραπεία με μετφορμίνη μπορεί να ελαττώσει τους κινδύνους για οποιαδήποτε κατάσταση σχετιζόμενη με τους διαβητικούς ασθενείς κατά 32%, θανάτους σχετιζόμενους με τον διαβήτη κατά 42% και όλες τις αιτίες θνησιμότητας κατά 36% όταν συγκρίθηκε με την θεραπεία με σουλφονουρία ή ινσουλίνη.<sup>17</sup>

**Νεφροπροστατευτικές Επιδράσεις της Μετφορμίνης:** Σε διάφορες κλινικές μελέτες, η μετφορμίνη έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη και χρόνια νεφρική βλάβη.<sup>18</sup> Σε μία μεγάλη κοχόρτη με περισσότερους από 25.000 ασθενείς με ΣΔ2, ο Bell και συνεργάτες<sup>19</sup> ανέφεραν ένα σημαντικό μήνυμα όσον αφορά την ασφάλεια της μετφορμίνης σε ασθενείς με/ή χωρίς χρόνια νεφρική νόσο, καθόσον η θνησιμότητα δεν επηρεάστηκε δυσμενώς με τη χρήση της μετφορμίνης. Η μετφορμίνη δεν αύξησε την συχνότητα της οξείας νεφρικής βλάβης και οι συχνότητες επιβιώσεως ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια προτέρων θεραπευθέντες με μετφορμίνη.<sup>19</sup> Ο Stephen και συνεργάτες<sup>20</sup> αναλύοντας τα δεδομένα της Scientific Registry of Transplant Recipients βρήκαν ότι η επιβίωση ήταν ανώτερη για όλες τις εκβάσεις για τους δέκτες οι οποίοι κάλυψαν τις απαιτήσεις της μετφορμίνης συγκριτικά με την ομάδα που δεν κάλυψαν τα ανωτέρω. Σε μία ανοιχτή κοχόρτη μελέτη με 469.688 ασθενείς με ΣΔ2, αναλύθηκε η σχέση μεταξύ του εύρους των επιπλοκών και αντιδιαβητικής θεραπείας. Η σοβαρά νεφρική ανεπάρκεια περιλαμβάνουσα τη θεραπεία διαλύσεως, μεταμοσχεύσεων νεφρού και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 5, ήταν μεταξύ των πέντε προ-ειδικών κλειδιών εκβάσεων. Συγκριτικά με την μη χρήση, η χρήση της μετφορμίνης συνοδευόταν με σημαντική ελάττωση του κινδύνου της σοβαράς νεφρικής ανεπάρκειας, ενώ οι σουλφονουριές και η ινσουλίνη αύξησαν αυτόν τον κίνδυνο.<sup>21</sup> Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση που συμπεριελάμβανε 17 παρατηρητικές μελέτες, η χρήση της μετφορμίνης φαίνεται ότι συνοδεύεται με ελάττωση όλων των αιτιών θνησιμότητας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και χρόνια ηπατική νόσο.<sup>22</sup>

Αντιστρόφως, σε μία μελέτη 616 ασθενών, ο Hsu και συνεργάτες<sup>23</sup> εκτίμησαν την επίδραση

της συνεχούς θεραπείας με μετφορμίνη επί της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔ2 και μέτρια χρόνια νεφρική νόσο (eGFR 30-60mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Αυτή συμπέραναν ότι η συνεχής θεραπεία με μετφορμίνη συνοδεύεται με ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς. Εντούτοις, επειδή αυτή ήταν αναδρομική μελέτη, οι συγγραφείς δεν μπορούσαν να αποκλείσουν τους υποτιθέμενους εμπλεκόμενους παράγοντες όπως ο τρόπος διαβίωσης, η χρήση αναστολέως του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης / αποκλειστού του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης, την σωρευτική διάρκεια της εκθέσεως και του σχεδιασμού της ημερήσιας δόσεως.<sup>23</sup> Ειδικότερα, η προστατευτική επίδραση της μετφορμίνης σε ορισμένες παθήσεις του νεφρού έχει εν περίληψη ως κατώτερο.

- 1. Οξεία νεφρική νόσος και χρόνια νεφρική νόσος:** Η οξεία νεφρική βλάβη είναι συχνή επιπλοκή στους ενήλικες ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο και από αιτιολογικής απόψεως διακρίνεται στην προνεφρική (αζωθαιμία), νεφρική (σωληναριακή νέκρωση, διάμεση νεφρίτις ή οξεία σπειραματονεφρίτις) και μετα-νεφρική (οξεία απόφραξη της ροής των ούρων). Οι κύριες αιτίες της οξείας νεφρικής βλάβης είναι η υποαιμάτωση, ως επιπλοκή μείζονος εγχειρήσεως και σήψεως. Η χρόνια νεφρική νόσος παγκοσμίως αποτελεί 3-16% του πληθυσμού. Οι κύριες αιτίες είναι η ηλικία, διαβήτης, υπέρταση, καρδιαγγειακή νόσος και παχυσαρκία.<sup>24</sup> Με τις σύγχρονες στρατηγικές θεραπείας, πέραν των ήδη γνωστών, που εφαρμόζονται σε αμφοτέρως τις καταστάσεις, λαμβανομένου υπ' όψιν της εκτάσεως αυτών στον γηράσκοντα πληθυσμό, ανακύπτει άμεση ανάγκη για την εφαρμογή θεραπειών με όσο το δυνατόν καλύτερα αποτελέσματα. Με βάση τα υπάρχοντα πειραματικά και κλινικά δεδομένα, η μετφορμίνη είναι ένας ενδιαφέρων υποψήφιος παράγοντας που χρειάζεται όμως περαιτέρω έρευνα.<sup>18</sup>
- 2. Διαβητική νεφροπάθεια:** Ο ΣΔ2 είναι μεταξύ των κύριων αιτιών της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Σειρές πειραματικών μελετών έχουν κατοχυρώσει το γεγονός ότι η μετφορμίνη αμβλύνει τη διαβητική νεφρική νόσο δια της καταστολής της νεφρικής φλεγμονής, οξειδωτικού stress και ινώσεως. Σε κλινικές μελέτες, η μετφορμίνη έχειδειχθεί ότι συνοδεύεται με ελαττωμένες συχνότητες θνησιμότητας, καρδιαγγειακής νόσου και εξέλιξη σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο σε ασθενείς με ΣΔ2 με χρόνια νεφρική νόσο.<sup>25</sup> Αλλά, είναι ουσιώδες να δίδεται προσοχή στην ανάπτυξη γαλακτικής οξέωσης. Κλινικές μελέτες ερεύνησαν την επίδραση της μετφορμίνης επί της συχνότητας της γαλακτικής οξέωσης η οποία πολύ συχνότερα παρατηρείται σε διαβητικούς ασθενείς με διαφορετικούς βαθμούς νεφρικής λειτουργίας και η συχνότητα της είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (eGFR<60ml/min/1,73m<sup>2</sup>) σε ΣΔ2.<sup>18</sup> Το 2016, το FDA αναθεωρήσει τις οδηγίες όσον αφορά τη δόση της μετφορμίνης για τα διαφορετικά στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου: Στάδιο 3A (eGFR μεταξύ 45-60ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

1,5g ημερησίως. Στάδιο 3B (eGFR μεταξύ 30-45/L/1,73m<sup>2</sup>) 1g ημερησίως. Τελικό στάδιο 4 (eGFR μεταξύ 15-30ml/min/1,73m<sup>2</sup>) 250g ημερησίως.<sup>27</sup>

Ορισμένοι ιατροί προτιμούν να χορηγούν 500mg ημερησίως κατά την περιτοναϊκή διάλυση και 500mg ημερησίως μετά από κάθε διάλυση στους αιμοδιαλυζόμενους ασθενείς.<sup>28</sup>

Γενικότερα, αν και ορισμένες αναφορές τονίζουν ότι η ανεπιθύμητη επίδραση της μετφορμίνης είναι δυνητική επί της νεφρικής λειτουργίας, ο όγκος των αναφορών πιστοποιεί ότι οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της μετφορμίνης για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι πολύ χαμηλός. Σε αντίθεση προς αυτό το εύρημα, υπάρχουν αρκετά οφέλη που υποστηρίζουν τη χορήγηση της μετφορμίνης στα πρώιμα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου (στάδιο 1 έως 3). Επιπλέον, η χρήση της μετφορμίνης δεν συμβάλλει στην αύξηση της συχνότητας της οξείας νεφρικής βλάβης. Ως συμπέρασμα δύναται να υποδειχθεί ότι η χορήγηση της μετφορμίνης στην κατάλληλη δόση με βάση το ρυθμό σπειραματικής διηθήσεως (GFR) είναι ασφαλής σε ασθενείς με ή χωρίς χρόνια νεφρική νόσο.

- **Νεφρική ίνωση:** Η μετφορμίνη μπορεί να ελαττώσει τη σωληναριακή - διάμεση ίνωση και την επιθηλιακή μεσεγγυματική μετάβαση σε *in vitro* και *in vivo* μοντέλα μέσω της ενεργοποίησης του AMPK και ρυθμίσεως του μετασχηματισμού του αυξητικού παράγοντα-β<sub>1</sub>.<sup>15</sup> Επιπλέον, η μετφορμίνη αναστέλλει την ενεργοποίηση του ERK σήματος και ελαττώνει την παραγωγή των ECM πρωτεϊνών και εναποθέσεως κολλαγόνου. Η μετφορμίνη μπορεί να αντιστρέψει την αγγειοτενσίνη II - προκαλούσα αυξημένη έκφραση της φιμπρονεκτίνης, κολλαγόνου I, ενεργοποίηση του ERK σήματος και TGF-βήτα 1 σε καλλιέργειες νεφρικών υοβλαστών.<sup>15</sup>
- **Πολυκυστική νεφρική νόσος:** Η μετφορμίνη έχει βρεθεί ότι καταστέλλει την δραστηριότητα των πρωτεϊνών που παίζουν παθογενετικό ρόλο στην πολυκυστική νόσο του νεφρού.

## Συμπέρασμα

Η μετφορμίνη, πέραν της υπογλυκαιμικής δράσεως σε ΣΔ2 ασθενείς, μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελεί έναν υποσχόμενο νεφροπροστατευτικό παράγοντα σε διάφορους τύπους της νεφρικής νόσου. Πάντως, για την πλήρη κατοχύρωση είναι ανάγκες περαιτέρω μελέτες.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pratley RE, Handelsman Y. Should metformin be the first-line therapy choice in type 2 diabetes treatment? *Endocrine Today*
2. Petrie JR, Rossing PR, Campbell IW. Metformin and cardiorenal outcomes in diabetes:

- A reappraisal. *Diabetes Obes Metabol* 2020; 22: n904-915.
3. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2018. Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2019(Suppl 1); 73: A7-8.
  4. Shurrab NT, Arafa El-SA. Metformin: A review of therapeutic efficacy and adverse effects. *Obesity* 2020; 17: 100186.
  5. Pan Q, Lu X, Zhao C, et al. metformin: the updated protective properly in kidney disease. *Aging* 2020; 12: n8742-8758.
  6. Despres JP. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Metabol* 2003; 29: S53-S61.
  7. Bonnefont-Rousselot D, Raji B, Walrand S, et al. Intracellular modulation of free radical production could contribute to the beneficial effects of metformin towards oxidative stress. *Metabolism* 2003; 52: 586-589.
  8. Martinez J, Moreno JJ. Role of Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A<sub>2</sub> on arachidonic acid release induced by reactive oxygen species. *Arch Biochem Biophys* 2001; 392: 257-262.
  9. Tsai CM, Kuo HC, Hsu CN, et al. metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Transl Res* 2014; 164: 452-459.
  10. Rafieian-Kopaei M, Bardaran A, Merrikhi A, et al. Efficacy of co-administration of garlic extract and metformin in prevention of gentamicin-renal toxicity in Wistar rats: a biochemical study. *Int J Prev Med* 2013; 4: 258-264.
  11. Janjua A, Waheed A, Bakhtiar S. Protective effect of metformin against gentamicin induced nephrotoxicity in adults. *Pak J Pharm Sci* 2014; 27: 1863-1872.
  12. Amini FG, Rafieian-Kopaei M, Mematbakhsh M, et al. Ameliorative effects of metformin on renal histology and biochemical alterations of gentamicin-induced renal toxicity in Wistar rats. *J Res Med Sci* 2012; 17: 621-625.
  13. Ahnadi F, Mohebi-Nejad A. Renoprotective effect of metformin. *IJKD* 2013; 7: 417-422.
  14. Tolouian R, Nasri H, Baradaran A, et al. A nephrology viewpoint on renoprotection of metformin. *Ann Res Antioxid* 2016; 1: e20-e23.
  15. DeBroe ME, Kajbaf F, Lalau J-D. Renoprotective effects of metformin. *Nephron* 2018; 138: 261-274.
  16. Tinetti M, MvAvay G, Trentulange M, et al. Association between guideline recommended drugs in older adults with multiple chronic conditions: population-based cohort study. *BMJ* 2015; 351: h4984.
  17. Group UPDSU. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications on overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;

- 352: 854-865.
18. Corremans R, Vervaet BA, D'Haese PC, et al. metformin: A candidate Drug for renal diseases. *Int J Molec Sci* 2019; 20: 42; doi:10.3390/ijms 20010042.
  19. Bell S, Farran B, McCurnaghan S, et al. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stage 3A, 3B or 4. *Diabetes Care* 2018; 41: 547-553.
  20. Stephen J, Anderson-Haag TL, Gustafson S, et al. Metformin use in kidney transplant recipients in the United States: An observational study. *Am J Nephrol* 2014; 40: 546-553.
  21. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatment and risk of amputation, blindness, severe kidney failure, hyperglycaemia, and hypoglycaemia.: Open cohort study in primary care. *BMJ* 2016; 352: 1450.
  22. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic Liver disease: A systematic review. *Ann Intern Med* 2017; 166: 191-200.
  23. Hsu WH, Hsiao PJ, Lin PC, et al. Effect of metformin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate chronic kidney disease. *Oncotargets* 2018; 9: 5416-5423.
  24. 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.
  25. Rodolfo JIA, Maini PA. Metformin in kidney disease: Current state. *Rev Colomb Nephrol* 2017; 188-199.
  26. Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of metformin use in diabetic kidney disease. *Int J Molec Sci* 2020; 21: 4239; doi:10.3390/ijms1124239.
  27. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warning regarding use of the diabetes medicine: metformin in certain patients with reduced kidney function. April 8, 2016. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8).
  28. Sepahi MA, Lakkakula BUKS, Kellner SJ, Valizadeh R. Administration of metformin type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease; facts and myths. *J Nephrolpathol* 2020; 9(1): exx.Doi:10.15171/np.2020.xx