



# Stosowanie metforminy u pacjentów wymagających podania środka kontrastowego donaczyniowo

Artykuł jest tłumaczeniem z: Dominika Rokicka et al. *Use of metformin in patients who require intravascular administration of a contrast agent*. Endokrynol. Pol. 2022; 73 (6): 913–916. DOI: 10.5603/EPa2022.0079. Należy cytować wersję pierwotną.

**Dominika Rokicka, Marta Wróbel, Dorota Stołtny, Krzysztof Strojek**

Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Kardiometaabolicznych, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## Abstract

Metformina jest lekiem powszechnie stosowanym na całym świecie od wielu lat. Ze względu na swoje właściwości jest stosowana zarówno w leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej (w cukrzycy typu 2, stanie przedcukrzycowym), jak i w zespołach insulinooporności [w tym w zespole policystycznych jajników (PCOS)]. U wielu chorych stosujących metforminę, ze względu na powikłania zaburzeń gospodarki węglowodanowej, w tym powikłania sercowo-naczyniowe lub też inne schorzenia towarzyszące, konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki kardiologicznej lub radiologicznej związanej z podaniem środka kontrastowego.

Celem niniejszej pracy jest podsumowanie zaleceń dotyczących stosowania metforminy przed zabiegami z użyciem środków kontrastowych oraz przekazanie własnych doświadczeń w tym zakresie, ukształtowanych na podstawie obserwacji dużej grupy chorych ze schorzeniami kardiologicznymi hospitalizowanych w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrze.

**Słowa kluczowe:** metformina; środki kontrastowe

## Wprowadzenie

Metformina jest lekiem powszechnie wykorzystywanym w leczeniu cukrzycy typu 2 od 6. dekady XX w. Wydaje się, że dotychczas odkryto mechanizmy jej działania oraz wszelkiego rodzaju działania niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie terapii tym lekiem. Po doustnym podaniu formy krótkodziałającej lek wchłania się z przewodu pokarmowego w 50–60%, osiągając maksymalne stężenie po upływie około 2,5 godziny. Około 20–30% metforminy jest wydalane z kałem. Zarówno dawka, jak i przyjmowanie metforminy z posiłkiem wpływa na absorpcję leku i czas jego działania, aczkolwiek nie ma to większego znaczenia dla efektów klinicznych [1]. Istnieje duża osobnicza zmienność farmakokinetyki metforminy. Stężenie leku w osoczu waha się w zakresie 54–4133 ng/ml, co najpewniej wiąże się z różną ekspresją genów kodujących transportery przezbłonowe dla metforminy [transporter kationów organicznych (OCT, *organic cation transporter*) oraz białka ekstruzji wielolekowej i toksyn (MATE, *multidrug and toxin extrusion*)]. Dzięki nim odbywa się transport niezmienionej metforminy z jelit do osocza, a następnie do komórek docelowych [2, 3]. Metformina wydalana jest z moczem w postaci

niezmienionej w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. W wydalaniu metforminy najpewniej uczestniczą białka OCT2 oraz MATE1 i MATE2-K zlokalizowane w komórkach kanalików nerkowych. Polimorfizm genów kodujących białka błonowe transportujące metforminę lub wpływ innych leków na te białka (np. hamowanie białka MATE przez cymetydynę) mogą mieć bezpośredni wpływ na farmakokinetykę metforminy, zmienność odpowiedzi na lek oraz toksyczne działanie leku u konkretnego pacjenta [2, 3]. W zaburzeniach funkcji nerek przy obniżonym klirensie kreatyniny klirens nerkowy metforminy również jest obniżony, co prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania metforminy i jej zwiększonego stężenia w osoczu. Ten mechanizm może prowadzić do rozwoju kwasicy mleczanowej u chorych stosujących metforminę i cierpiących na ostrą lub przewlekłą chorobę nerek ze znacznie obniżoną filtracją kłębuszkową nerek [1, 3].

Jednym z mechanizmów działania metforminy jest hamowanie glukoneogenezy wątrobowej poprzez zablokowanie mitochondrialnej dehydrogenazy glicerofosforanowej (mGDP, *mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase*), enzymu łączącego szlaki metaboliczne węglowodanów i lipidów. Działanie metforminy na enzym mGDP utrudnia konwersję



Dr n. med. Dominika Rokicka, Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Kardiometaabolicznych, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, ul. Skłodowskiej-Curie 9, 41-800 Zabrze, tel: (+48) 32 373 38 23; e-mail: dominika.rokicka@poczta.fm

glicero-3-fosforanu do fosforanu dihydroksyacetonu (DHAP, *dihydroxyacetone phosphate*) i tym samym blokuje glukoneogenezę z glicerolu. Wskutek wpływu metforminy na tę część szlaku metabolicznego dochodzi do zmniejszenia stężenia utlenionej formy dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD, *nicotine adenine dinucleotide*) — NAD<sup>+</sup> — co prowadzi do upośledzenia przemiany mleczanu do pirogronianu. Ostatecznie dochodzi do wewnątrzkomórkowej kumulacji mleczanu, co potencjalnie może doprowadzić do rozwoju kwasicy mleczanowej. U zdrowych osób nagromadzenie mleczanu nie stanowi zagrożenia dla zdrowia, bowiem stanowi on substrat do glukoneogenezy wątrobowej. Jest on wydalany z moczem, ale przy zaburzeniach czynności nerek lub ostrym przedawkowaniu metforminy występuje nadmiar mleczanu [4].

W przypadku stosowania zalecanych dawek leku oraz przestrzegania przeciwwskazań do terapii metforminą ilość mleczanu zgromadzonego wewnątrzkomórkowo jest nieszkodliwa. Trzeba jednak pamiętać, że wszystkie schorzenia prowadzące do nadprodukcji mleczanu w sytuacji niedotlenienia tkankowego, gdy przeważa oddychanie beztlenowe (np. niewydolność oddechowa, niewydolność krążenia), w połączeniu ze stosowaniem metforminy mogą prowadzić do jego nadmiernego nagromadzenia i rozwoju kwasicy mleczanowej [1].

Z tego powodu dla bezpieczeństwa pacjentów określono dobowe dawki metforminy stosowane w leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej, uzależniając dawkę od wartości wskaźnika szacowanego przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*). Stosowanie metforminy u pacjentów z eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> uważa się za bezpieczne, jeśli dawki są odpowiednio zmniejszone. Zaleca się ograniczenie dawki metforminy do maksymalnie 2000 mg/dobę u pacjentów z eGFR 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i maksymalnie do 1000 mg/dobę u chorych z eGFR 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pacjentów z eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stężenie metforminy pozostaje w zakresie terapeutycznym. U pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> podawanie metforminy jest przeciwwskazane [1, 5]. W przypadku przyjmowania metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu maksymalna dawka dobową wynosząca 2000 mg może być stosowana u chorych z eGFR nieprzekraczającym 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W przypadku wartości eGFR w przedziale 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dawka dobową powinna być zmniejszona do 1000 mg. W sytuacji rozpoczynania leczenia metforminą, zarówno w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jak i tych, które uwalniają substancję czynną w szybszym czasie, u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko

kwasicy mleczanowej. Dawka początkowa nie powinna być większa niż połowa dawki maksymalnej [1]. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego nieco inaczej sformułowano wytyczne dotyczące dawkowania metforminy w poszczególnych grupach chorych z cukrzycą typu 2 z obniżonym eGFR. Stosowanie metforminy u pacjentów z eGFR w przedziale 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> uważa się za bezpieczne bez konieczności dostosowania dawki leku, zatem dopuszcza się utrzymanie maksymalnie 3000 mg metforminy w tej grupie chorych. Dopiero spadek wartości eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i utrzymywanie się tego wskaźnika w zakresie 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powinny być przyczyną redukcji dawki do 1000 mg/dobę [7]. Podobne obostrzenia znajdują się w zaleceniach *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO). Jakkolwiek w dokumencie tym podkreślono, że dostosowanie dawki metforminy konieczne jest w przypadku, gdy eGFR wynosi < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ale również w niektórych grupach pacjentów, gdy wskaźnik ten wynosi 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dotyczy to pacjentów z chorobami predysponującymi do hipoperfuzji tkanek i hipoksemii. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w odróżnieniu od polskich zaleceń w wytycznych KDIGO maksymalna dobową dawkę metforminy jest wyjściowo mniejsza i wynosi 2550 mg, a w przypadku formy o przedłużonym działaniu — 2000 mg [7].

Bezpieczna dawka metforminy jest zatem uzależniona od funkcji nerek. Wszystkie przyczyny mogące powodować ostrą niewydolność nerek lub obniżenie przesączania kłębuszkowego będą miały bezpośredni wpływ na decyzję o stosowanej dawce tego leku. Obawa o uszkodzenie nerek przez jodowy środek kontrastowy jest uzasadniona. Wolny jod uwalniany ze środka kontrastowego ma bezpośredni efekt cytotoksyczny na komórki śródbłonka oraz kanalik nefronu. Uszkodzenie komórek prowadzi do stresu oksydacyjnego i powstawania wolnych rodników. Wytwarzanie wolnych rodników i reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) zużywa tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) i w konsekwencji niweluje jego ochronne działanie wazodylatacyjne. Utrzymujące się zwężenie naczyń, które może trwać godzinami, zmniejsza szybkość filtracji kłębuszkowej (GFR) i powoduje hipoperfuzję rdzenia nerki. Brak odpowiedniego dopływu krwi prowadzi do hipoksji komórek i dalszego uszkodzenia kłębuszków i kanalików nerkowych w mechanizmie błędnego koła. Oprócz działania cytotoksycznego rozpuszczalne w wodzie środki kontrastowe jako substancje hiperosmolarnie, przechodząc przez kanaliki, ściągają wodę ze środowiska o niższej osmolarności, co prowadzi do wzrostu ciśnienia w kanalikach nerkowych. Wraz ze wzrostem ciśnienia kanalikowego wzrasta ciśnienie śródmiąższowe, dodatkowo zaostrzając hipoperfuzję

rdzenia nerki spowodowaną wcześniej omówionym mechanizmem [8].

Pokontrastowe uszkodzenie nerek zwane inaczej nefropatią pokontrastową (CIN, *contrast-induced nephropathy*) definiuje się jako wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o co najmniej 25% lub wzrost stężenia  $\geq 0,5$  mg/dl w stosunku do wartości przed podaniem środka kontrastowego oceniony w ciągu 24–48 godzin po jego podaniu [8]. Kontynuacja stosowania metforminy w takim przypadku grozi rozwojem kwasicy mleczanowej.

### Zalecenia dotyczące stosowania metforminy u pacjentów otrzymujących środki kontrastowe

Zalecenia dotyczące donaczyniowego podawania środków kontrastowych u pacjentów stosujących metforminę zawarto w charakterystyce danego produktu leczniczego (ChPL). W związku z zagrożeniem związanym z podaniem środka kontrastowego pod postacią nefropatii pokontrastowej ryzyko kumulacji metforminy w organizmie, a co się z tym wiąże ryzyko nagromadzenia mleczanu i rozwoju kwasicy mleczanowej, są znacznie zwiększone. Z tego powodu producenci metforminy zalecają odstawienie leku przed badaniem (w ChPL nie określono koniecznego odstępu czasu) i niestosowanie jej przez 48 godzin po badaniu. Wznowienie stosowania leku jest możliwe po tym czasie pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna [1].

Do niedawna wytyczne towarzystw naukowych dotyczące potrzeby odstawienia metforminy przed donaczyniowym podaniem środka kontrastowego były bardzo surowe [9, 10]. Obecnie ze względu na wyniki badań i metaanaliz, w których wykazano, że ryzyko kwasicy mleczanowej w czasie stosowania metforminy jest bardzo niskie i związane bardziej z chorobą podstawową i możliwymi chorobami współistniejącymi niż z działaniem leku, wytyczne stały się mniej restrykcyjne [11–13].

Jednym z dokumentów, w których zawarte są zalecenia dotyczące stosowania metforminy oraz podawania środków kontrastowych, jest *Manual on Contrast Media* z 2021 r. *American College of Radiology* (ACR) oraz wytyczne dotyczące środków kontrastowych Europejskiego Towarzystwa Radiologii Moczowo-Płciowej (ESUR, *European Society of Urogenital Radiology*). Wynika z nich, że pacjenci przyjmujący metforminę nie są bardziej narażeni na ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek po kontraście jodowym niż inni pacjenci [14, 15].

*Contrast Media Safety Committee* (CMSC) zaktualizował swoje zalecenia na podstawie najnowszego zalecenia amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków

(FDA, *Food and Drug Administration*) [16] oraz wytycznych ACR i *Radiological Society of the Netherlands* (RSTN). Jasno z nich wynika, że u pacjentów z wyjściowym  $eGFR > 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i bez cech ostrego uszkodzenia nerek należy kontynuować normalne przyjmowanie metforminy w okresie donaczyniowego podawania kontrastu. U chorych z  $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub z ostrym uszkodzeniem nerek należy przerwać przyjmowanie metforminy od momentu podania donaczyniowego podania kontrastu, następnie ocenić  $eGFR$  w ciągu 48 godzin i wznowić podawanie leku zależnie od wartości  $eGFR$  [15, 17].

Jak wskazano, zalecenia dotyczące odstawienia metforminy po podaniu kontrastu zostały złagodzone i obecnie mają zastosowanie tylko do pacjentów z  $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> otrzymujących kontrast dożylnie lub dotętniczo, ale z efektem drugiego przejścia przez nerki. U pacjentów stosujących metforminę, u których planowane jest podanie środka kontrastowego dotętniczo z efektem pierwszego przejścia przez nerki lub u których stwierdzono ostrą niewydolność nerek, metforminę należy odstawić niezależnie od wartości  $eGFR$ . Efektem pierwszego przejścia przez nerki określa się sytuację, w której środek kontrastowy zostaje podany do lewego serca, aorty piersiowej lub aorty brzusznej powyżej odejścia tętnic nerkowych lub bezpośrednio do tętnic nerkowych. W tych przypadkach dostaje się on do nerek w formie nierozcieńczonej. Efekt drugiego przejścia przez nerki to sytuacja, w której środek kontrastowy dociera do tętnic nerkowych po rozcieńczeniu w krążeniu płucnym lub obwodowym, na przykład po podaniu do prawego serca, tętnicy płucnej, tętnicy szyjnej, podobojczykowej, wieńcowej, kręzkowej lub aorty poniżej odejścia tętnic nerkowych [14]. Zapis dotyczący wstrzymania podawania metforminy przed podaniem środka kontrastowego w przypadku obniżenia  $eGFR$  do wartości  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wydaje się być zaleceniem martwym, ponieważ stosowanie leku jest w takiej sytuacji i tak przeciwwskazane. Podobnie dzieje się w przypadku chorych z ostrą niewydolnością nerek, u których również nie stosuje się metforminy jako leku przeciwhiperglykemicznego. Pozostaje zatem grupa chorych, u których metformina jest stosowana, a planowane jest u nich podanie jodowego środka kontrastowego dotętniczo z efektem pierwszego przejścia przez nerki. U tych właśnie pacjentów należy odstawić lek przed badaniem z użyciem środka kontrastowego niezależnie od  $eGFR$ , wykonać kontrolę stężenia kreatyniny w ciągu 48 godzin i ponownie powrócić do jej stosowania, gdy wartość  $eGFR$  nie zmieni się znacząco [14].

Informacje dotyczące podania środka kontrastowego gadolinowego są znacznie mniej rozwinięte. W wytycznych ACR zespół ekspertów nie zalecił

przerywania stosowania metforminy przed podaniem środka kontrastowego, gdy ilość podawanego materiału kontrastowego na bazie gadolinu mieści się w zazwyczaj stosowanym zakresie dawek 0,1–0,3 mmol/kg masy ciała [15]. W wytycznych ESUR wspomniano o braku konieczności odstawiania metforminy w czasie podawania gadolinowego środka kontrastowego, ponieważ ryzyko ostrej niewydolności nerek pokontrastowej jest bardzo niskie [14].

Opierając się na doświadczeniach własnych, autorzy niniejszej pracy przeanalizowali kwestię stosowania metforminy u chorych poddanych zabiegom kardiologicznym z donaczyniowym podaniem jodowego środka kontrastowego. Nieopublikowane dane pochodzące z Polskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych (PL-ACS, *Polish Registry of Acute Coronary Syndromes*) w latach 2003–2021 dostarczyły informacji o pacjentach stosujących doustne leki przeciwhiperlikemiczne, w tym metforminę, u których wykonano zabieg koronarografii (zabieg z dowieńcowym podaniem środka kontrastowego). Spośród 154 363 chorych z ostrym zespołem wieńcowym, u których przeprowadzono zabieg koronarografii, chorujących na cukrzycę, dane o doustnych lekach przeciw cukrzycowych były dostępne dla 18 633 chorych, z czego u 11 580 stosowano metforminę. U 9,8% pacjentów z tej grupy obserwowano pokontrastową niewydolność nerek (CIN, *contrast-induced nephropathy*), czyli wzrost **[stężenia?]** kreatyniny o 25% lub o 0,5 mg/dl po podaniu kontrastu. Danych dotyczących kwasicy mleczanowej nie ujęto w rejestrze, niemniej fakt braku zgonów wewnątrzszpitalnych w wyżej wymienionej populacji pozwala potencjalnie wykluczyć wystąpienie ostrego powikłania pod postacią kwasicy mleczanowej. Należy zaznaczyć, że część z hospitalizowanych pacjentów była w ciężkim stanie ogólnym, z niewydolnością serca wynikającą z ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, co jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi kwasicy mleczanowej.

## Podsumowanie

Problem stosowania i odstawiania metforminy w okresie poprzedzającym podanie środka kontrastowego oraz po jego donaczyniowym podaniu jest nadal nierozstrzygnięty. Brakuje wyników randomizowanych badań klinicznych jednoznacznie określających, kiedy nie należy stosować metforminy, gdy planując badanie radiologiczne lub kardiologiczne z podaniem środka kontrastowego dotętniczo lub dożylnie. Opierając się na ChPL metforminy, lek należy odstawić przed podaniem jodowego środka kontrastowego i ponownie go włączyć najwcześniej po 48 godzinach od podania środka kontrastowego, ale po wcześniej-

szej ocenie stężenia kreatyniny i oszacowaniu GFR. Zalecenia ESUR, ACR, CMSC oraz własne obserwacje w ośrodku autorów pracy, w którym zabiegom z użyciem jodowego środka kontrastowego poddawani są pacjenci z niewydolnością serca, z ostrymi zespołami wieńcowymi, stosujący równocześnie metforminę, pozwalają liberalizować zalecenia dotyczące jej stosowania. Nie zaleca się odstawiania metforminy u pacjentów z eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przed podaniem jodowego środka kontrastowego. Jediną grupą chorych, w której należy przerwać przyjmowanie tego leku, są pacjenci z ostrą niewydolnością nerek lub u których konieczne jest podanie środka kontrastowego do lewego serca, aorty piersiowej lub aorty brzusznej powyżej odejścia tętnic nerkowych lub bezpośrednio do tętnic nerkowych, czyli w sytuacji efektu pierwszego przejścia przez nerki. Według obserwacji autorów pracy najważniejszą kwestią dotyczącą stosowania metforminy jest oszacowanie stężenia kreatyniny oraz GFR po 48 godzinach od zabiegu z użyciem jodowego środka kontrastowego i dopasowanie dawki metforminy do tych wartości oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta przed podaniem środka kontrastowego i po nim.

## Piśmiennictwo

1. GLUCOPHAGE. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Glucophage\\_500\\_mg\\_tabl\\_powl\\_500mg.pdf](https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Glucophage_500_mg_tabl_powl_500mg.pdf).
2. Christensen MMH, Brasch-Andersen C, Green H, et al. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(12): 837–850, doi: 10.1097/FPC.0b013e32834c0010, indexed in Pubmed: 21989078.
3. Gong Li, Goswami S, Giacomini KM, et al. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012; 22(11): 820–827, doi: 10.1097/FPC.0b013e3283559b22, indexed in Pubmed: 22722338.
4. Wróbel MP, Marek B, Kajdaniuk D, et al. Metformin — a new old drug. *Endokrynol Pol*. 2017; 68(4): 482–496, doi: 10.5603/EP.2017.0050, indexed in Pubmed: 28819951.
5. van der Molen A, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: Recommendations for updated ESUR (European Society of Urogenital Radiology) Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2018; 28(7): 2856–2869, doi: 10.1007/s00330-017-5247-4, indexed in Pubmed: 29417249.
6. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin*. 2022; 2(Supl. A): 1–133.
7. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020; 98(4S): S1–S115, doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019, indexed in Pubmed: 32998798.
8. Shams E, Mayrovitz HN. Contrast-Induced Nephropathy: A Review of Mechanisms and Risks. *Cureus*. 2021; 13(5): e14842, doi: 10.7759/cureus.14842, indexed in Pubmed: 34104587.
9. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, et al. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology*. 2010; 254(1): 261–269, doi: 10.1148/radiol.09090690, indexed in Pubmed: 20032157.
10. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. *ESUR Contrast Media Safety Committee*. *Eur Radiol*. 1999; 9: 738–740, doi: 10.1007/s003300050746, indexed in Pubmed: 10354898.

11. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014; 312(24): 2668–2675, doi: [10.1001/jama.2014.15298](https://doi.org/10.1001/jama.2014.15298), indexed in Pubmed: [25536258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25536258/).
12. Richey 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; 37(8): 2291–2295, doi: [10.2337/dc14-0464](https://doi.org/10.2337/dc14-0464), indexed in Pubmed: [24879835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24879835/).
13. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003; 163(21): 2594–2602, doi: [10.1001/archinte.163.21.2594](https://doi.org/10.1001/archinte.163.21.2594), indexed in Pubmed: [14638559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14638559/).
14. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury — Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2018; 28(7): 2845–2855, doi: [10.1007/s00330-017-5246-5](https://doi.org/10.1007/s00330-017-5246-5), indexed in Pubmed: [29426991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29426991/).
15. ACR Manual on Contrast Media 2021 ACR Committee on Drugs and Contrast Media. [https://www.acr.org/-/media/ACR/files/clinical-resources/contrast\\_media.pdf](https://www.acr.org/-/media/ACR/files/clinical-resources/contrast_media.pdf).
16. Food and Drug Administration (FDA). FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. 2016. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm> (15 December 2017).
17. Van der Molen AJ, Geenen RWF, Dekkers HM et al for the Radiological Society of the Netherlands (RSTN). Guideline safe use of contrast media, part 1. Vught, RSTN: 2017.