

BALOGH ZOLTÁN DR., SIRA LÍVIA DR., KÖBLING TAMÁS DR.,
PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem OEC, I. Belklinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

KÉTOLDALI VESE PAPILLA NEKRÓZIS ÉS LAKTÁTACIDÓZIS 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN

DIABETOLOGIA

A SZERZŐK EGY ÉVES 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZES NŐBETEGÜK HALÁLOS KIMENETELŰ, CANDIDA-INFЕКЦИÓHOZ TÁRSULÓ KÉTOLDALI VESE PAPILLA NEKRÓZISÁRÓL ÉS BUFORMIN SZEDÉS MELLETT KIALAKULT SÚLYOS LAKTÁTACIDÓZISÁRÓL SZÁMOLNAK BE. EZT KÖVETŐEN ÁTTEKINTIK A FENTI, POTENCIÁLISAN HALÁLOS KIMENETELŰ KÉT KÓRKÉP KIALAKULÁSÁNAK PATOMECHANIZMUSÁT, KLINIKAI TÜNETEIT, MEGJELENÉSI FORMÁIT ÉS A TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEKET.

KULCSSZAVAK: VESE PAPILLA NEKRÓZIS, LAKTÁTACIDÓZIS, 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS

BILATERAL RENAL PAPILLARY NECROSIS AND LACTIC ACIDOSIS IN PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. THE AUTHORS PRESENT A CASE OF A 63-YEAR-OLD WOMAN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. SHE DIED OF BILATERAL RENAL PAPILLARY NECROSIS DUE TO CANDIDA INFECTION AND OF BUFORMIN-ASSOCIATED LACTIC ACIDOSIS. THEN THE AUTHORS OVERVIEW PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL SYMPTOMS, TYPES AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF BOTH POTENTIALLY FATAL DISEASES.

KEYWORDS: RENAL PAPILLARY NECROSIS, LACTIC ACIDOSIS, TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ESETISMERTETÉS

Sz. K-né 63 éves nőbeteg előzményében 45 éve meglévő hipertónia és 15 éve ismert 2-es típusú diabetes mellitus, koszorúér-betegség, és 2000. augusztusában átmeneti sebgyógyulással járó jobb oldali cruralis amputáció szerepel. A diabetes miatt tartósan maximális adagú Gilemalt és Adebitet szedett. 4 napja kezdődő epigasztriális fájdalom, ismételt hányások, fokozatos tudatromlás miatt egy városi kórházba került, ahol 2001. január 4-én reggel felvették az osztályra, ekkori vérnyomása 70/40 Hgmm volt, tudata soporosus volt, EKG-ján korábban lezajlott hátsófali szívinfarktus képe volt látható. Laborleletei közül ki-

emelendők az alábbiak: szérumbilirubinszint: 116 mM, káliumszint: 8,1 mM, urea: 68,5 mM, kreatinin: 760 μ M, bilirubinszint: 71 μ M, az alkalikus-foszfataz szintje 494 U/l volt, az artériás pH 6,82; BE: -32,2; a vércukorszint: 23,9 mM volt, a hasi ultrahangvizsgálat során a baloldali vesében kifejezett üregrendszeri tágulatot írtak le, a mellkas röntgenfelvétel negatív volt. A városi kórházi felvétel előtt 2 nappal a háziorvos 18 mM-os vércukorértéket mért, valamint gyomorpanaszok miatt Nilacidot és Quamatelt rendelt. A laborleletek megérkezését követően, romló tudatállapot mellett, a hyperkalcaemia és az akut veseelégtelenség miatt 2001. január 4-én délután klinikánk műve állomásá-

ra szállították a beteget, ahol soporo-comatosus állapot mellett Kussmaul-típusú légzés jelentkezett, a hemodialízis közben a beteg 1200 ml NaHCO₃-infúziót, 100 ml Mannisolt, valamint a prerenális azotémia csökkentése érdekében 1500 ml Salsol infúziót kapott a beteg, a dialízis közben a beteg vérnyomása 120/80 Hgmm volt. Az ekkor elvégzett laborvizsgálatok közül: a Na: 145, K: 4,9, Ca: 2,41, vércukor: 15,7 mM, urea: 62,1, kreatinin: 645 μ M, hemoglobin: 101 g/l, hematokrit: 0,31, fehérvérsejtszám: 53,8 G/l, C-reaktív protein: 183, normális GOT, GPT, CK, bilirubinszint és trombocitaszám emelendő ki, az exsikkózis tünetei, valamint a balratolt fehérvérkép mellett

(91% volt a neutrofilesek aránya). A hemodialízist követően az intenzív osztályon kezeltük a beteget, ekkor a kötött tarkó, a mindkét oldalon tág, fényre alig reagáló pupillák, a 37,7 °C testhőmérséklet alapján felvetődött meningitis gyanúja, ezért ideggyógyászati konzílium során liquor-vizsgálat történt, amely 5/3-as sejtszámot mutatott. A meningitis gyanúja miatt a véragy gáton jól penetráló 3. generációs cefalosporint, intravénás Rocephint indítottunk. A súlyos metabolikus acidózis, az akut veseelégtelenség, az Adebit (buformin) szedési előzmény és a hypoxia alapján felvetődő laktacidózis diagnózisát a 25,2 mM-os szérum laktátszint megerősítette. A kifejezett leukocytosis, balratolt vérkép, lázas állapot, a vizelet-üledékben látható masszív leukocyturia és a vizelettel szövetcafatok ürülése, a napi 1 grammos proteinuria, valamint a hasi ultrahanggal leírt baloldali vese üregrendszeri tágulat alapján papilla nekrosis gyanúja vetődött fel következményes akut veseelégtelenséggel. Az intenzív osztályon észlelhető enyhe epigasztriális nyomásérzékenység, valamint az igen nagymértékben emelkedett szérum amiláz- és lipázszintek (amiláz: 3049, lipáz: 3855 U/l) felvetették sokszervi elégtelenséggel járó akut haemorrhagiás pancreatitis lehetőségét is. Hemokultúra mintavétele után intravénás Rocephint, napi négyzeri frakcionált gyors hatású inzult, napi 4 liter infúziót adtunk, valamint ismételt NaHCO₃-infúziókat. A másnapi hemodialízis kezelés közben kamrafibrilláció, majd aszisztólia miatt reanimációt végeztünk, ezt követően – jóllehet 4 nap alatt a laktátszint normalizálódott, az acidózis pedig megszűnt – az újraélesztést követően a vérnyomás tartása miatt már mindvégig katekolaminokat kellett alkalmaznunk, és a comatosus tudatú beteg 2001. január 9-én exitált az intenzív osztályon.

A boncolás során régi hátsófalí szívinfarktus hege, fibrotikus, nem-gyulladt pancreas, pyelo-

nephritis acuta apostematosa és kétoldali papillitis necrotisans (fonalas és sarjadzó gombafonalakkal), urocystitis catarrhalis, cerebellitis suppurativa et meningitis purulenta consecutiva lateris dextri cerebelli (széptikus góchoz társuló metasztatikus tályogképződéssel), ödéma cerebelli és a közvetlen halálókként megjelölt herniatio tonsillarum cerebelli volt észlelhető. A vesepapillák nekrosis mellett a szövettani feldolgozás során hematoxillineozin, valamint PAS-festéssel egyértelműen azonosíthatók voltak a gombafonalak.

Úgy véljük, hogy esetünk két igen ritka, önmagában is magas mortalitási aránnyal járó kórkép, a kétoldali vesepapilla nekrosis és a laktacidózis társulása miatt érdemel figyelmet. Ezért az alábbiakban áttekintjük mindkét kórkép főbb jellegzetességeit.

VESEPAVILLA NEKRÓZIS

A vesepapilla nekrosis a cukorbetegség húgyúti fertőzéseinek egyik legsúlyosabb formája, amely boncolási adatok szerint a cukorbetegség 4-5%-ában fordul elő, és cukorbetegség közül kerül ki a vesepapilla nekrosis eseteinek 50%-a (1, 2). Szövettanilag az elhalt papilla élesen elhatárolódott, piszkossárga koagulációs nekrotikus terület, amely a vesepiramisok csúcsára, vagy alsó 2/3-ára terjed ki, annak igen rossz vérrellátása miatt (a papilla normálisan is csak a vasa rectából kap vért). A kórkép kialakulásában elsődlegesnek a lokális keringési zavart tartják, amelyhez másodlagosan társul húgyúti infekció. Azonban a klinikai képet az elhúzódó, hagyományos antibiotikus kezelésre nem reagáló, illetve akut veseelégtelenséget okozó pyelonephritis tünetei uralják (3). Többnyire alattomos, tünetszegény. Deréktáji fájdalom, láz, hidegrázás, pyuria, mikroszkópos, ritkábban makroszkópos hematuria, levált szövetcafatok ürítése a vizelettel, mérsékelt, napi 2 gramm alatti proteinuria, fájdalmas vizelet, zavaros-barnás vizelet hívhatja fel a figyelmet a háttérben megbújó vesepapilla nekrosisra. Az elhalt papillák leledése veseköves rohamot utánozhat, elzárva az urétert. A diagnózis felállítását segíti a hasi CT-n az elhalt papilláknak megfelelően ábrázolódó csök-

kent denzitás, hasi ultrahang vizsgálattal echoszegény területek észlelése, valamint az intravénás urográfias képen látható „molyrágta kelyhek”, a nekrotikus papillák „gyűrű-árnyéka”. Természetesen súlyos akut veseelégtelenségben intravénás urográfia elvégzése veszélyes, kontraindikált.

A diabetes mellitus mellett húgyúti elzáródás, vesicoureteralis és pyelotubularis reflux, terhesség, analgetikumabúzus (nem-szteroid gyulladásgátlók okozta intersticiális nephritis), fiatal korban sarlósejtes anémia (a megnövekedett vérvizszkozitás miatt okoz mikrocirkulációs zavart), húgyúti invazív beavatkozások (katéterezések) szerepelnek kóroki tényezőként a vesepapilla nekrosis kialakulásában (4). Nőkben gyakoribb. A sarlósejtes anémiához társuló eseteket kivéve többnyire az 50 éves kor fölötti korosztályt érinti a vesepapilla nekrosis. Holland szerzők közölték a HIV proteáz-gátló indinavir kezelést okozta papilla nekrosis esetét is (5).

A fenacetin-származékok és a nem-szteroid gyulladáscsökkentők tartós szedése a vazodilatátor prosztaglandinok (főleg a PGE₂) termelésének gátlásával, valamint a lipidperoxidáció fokozása, a redukált glutation oxidálása útján a kapillárisok lumenének beszűküléséhez, elzáródásához, az iszkémiás papilla leledéséhez vezet (4). Diabéteszhez társuló vesepapilla nekrosisban is fontos szerepe van a fokozott oxidatív stressznek és az angiopathiának.

Prognózisát részben a klinikai kép, részben az alapbetegség határozza meg. A ritka fulmináns forma prognózisa rossz, letális kimenetel és/vagy gyorsan romló, hemodialízis kezelésre szoruló veseelégtelenség gyakori. Chiew az előző 37 év világirodalmi adatait áttekintve csak 19 esetben talált Candida-fertőzés okozta vesepapilla nekrosist, ebből 17 beteg meghalt (6). Az általunk ismertetett beteg – ritkasága miatt – ilyen szempontból is érdekes.

Kétoldali esetben a vesepapilla nekrosis többnyire halálos kimenetelű, azonban a fiatalok, egyoldali kórképek gyógyhajlama aránylag jó. Tartós (4–6 hetes), célzott antibiotikus kezelést igényel, azonban súlyos esetben a megbetegedett vese eltávolítására is szükség lehet. Megelőzésében diabéteszben a normoglykaemia és normo-

tenzió elérése mellett a húgyúti infekciók keresése és célzott, kellő ideig tartó antibiotikus kezelése (7), a dehidrált állapot megelőzése, a fölösleges hólyagkatéterezések elkerülése, valamint a nem-szteroid gyulladásgátlók és a vese-vérátáramlást rontó béta-blokkolók és tiazid diuretikumok kellő indikáció alapján történő alkalmazása alapvetően fontos.

LAKTÁTACIDÓZIS

A tejsav normál esetben az anaerob glikolízis során piruvátból képződik, majd a Cori-kör révén a májban glükózzá alakul. Normál szérumszintje: 0,4-1,2 mM. Az l-laktát 25%-a a bőrben, 20%-a a vörösvértestekben, 20%-a az agyban, 25%-a a vázizmokban, 10%-a a belekben termelődik, míg 60%-a a májban, közel 30%-a a vesékben metabolizálódik. Naponta kb. 1400 mmol tejsav képződik. Az l-laktát fele a glukoneogenezis során glükózzá, másik fele a Szent-Györgyi-Krebs-ciklusban széndioxidra és vízre alakul át. A vizelettel ürülése elhanyagolható mértékű, mert a veseküszöb 6-10 mM közötti szérum laktátszintnél van. Glükózzá alakulására csak a májban és a vesében van lehetőség. Laktátacidózisról akkor beszélünk, ha >5 mM fölötti szérum laktátszinttel jár, súlyos metabolikus acidózist észlelünk, amelyet megnövekedett anionrés (>12 mEq/l), <7,25 alatti artériás pH érték, hiperventiláció, <15 mEq/l alatti szérum bikarbonátszint, valamint a szérumban a ketontestek hiánya jellemez, a laktát/piruvát arány a szérumban >10 (normál értéke 4:1-10:1 között van) (8). A többnyire súlyos alapbetegség tünetei mellett nagyfokú hiperventiláció és nem-specifikus idegrendszeri tünetek, különböző mértékű tudatzavar észlelhetők. A jellegzetes tünetek (émelygés, hányás, hasi fájdalom, fogyás, gyengeség, dyspnoe, cianózis, ritmuszavarok, hűvös tapintatú végtagok) miatt gyakran késik a diagnózis, tovább rontva a prognózist. Az artériás vérmintából meghatározott 7,2 pH alatti súlyos metabolikus acidózis önmagában is csökkenti a szívizom kontraktilitását és a kezelés során alkalmazott katekolaminokra adott válaszreakciót. A magas szérum laktátszint a vér pH-értékétől függetlenül is negatív inotróp hatású. Laktátacidózis során mind a fokozott szöveti

tejsav szintézisnek, mind a májbeli csökkent laktátfelhasználásnak egyaránt szerepe van. Cohen és Woods a szöveti oxigénellátottság alapján 2 fő típusra osztotta a laktátacidózist (9).

A-TÍPUS

A rosszabb prognózisú, jóval gyakoribb és súlyosabb, gyorsabban kialakuló A-típusra jellegzetes a szöveti hypoxia és hipoperfúzió. Ennek hátterében leggyakoribb kórképek a kardiogén, szepikus vagy vérzéses sokk, a III-IV stádiumú keringési elégtelenség, a súlyos anémia, a szénmonoxid-mérgezés és a hypoxiával járó krónikus obstruktív tüdőbetegségek. Súlyos keringési zavarokban a májperfúzió csökkenése miatt a tejsav májbeli lebontása is csökken. Az A-típus mortalitása közel 70%-os. Kivételt képez az igen magas (akár 30 mM-os) szérum laktátszinttel járó intenzív anaerob izommunkával járó sportolás (pl. sprintelés), valamint a konvulziók okozta átmeneti, de gyorsan spontán rendeződő tejsavsztint emelkedés. Ezek benignus lefolyásúak.

B-TÍPUS

A B-típus esetén nincsenek anaerob viszonyok a háttérben, hanem elsősorban metabolikus okai vannak a laktátacidózisnak.

B₁-TÍPUS

Valamilyen alapbetegséghez társuló forma (pl. diabéteszes ketoacidózis, leukémia, lymphoma, AIDS). Diabéteszes ketoacidózisban az esetek 15%-ában egyúttal enyhe laktátacidózis is észlelhető, ebben részben a rossz perifériás keringésnek, valamint a biguanid szedésnek is szerepe lehet. Mesenterialis elzáródás esetén az iszkémiás bélben fokozottan termelődik tejsav. E két utóbbi kórkép részben átmenetet jelent az A-típusú laktátacidózis felé.

B₂-TÍPUS

Gyógyszerek vagy toxinok okozta kórforma (pl. biguanidok, cianid, metanol, nitroprusszid-infúzió, etanolmérgezés krónikus alkoholistákban, májbetegségeken, anti-retrovirális szerek). A biguanidok közül a fenformint kivonták a forgalomból laktátacidózist, mitokondriális anyagcsere-károsodást okozó és a kardiovaszkuláris mortalitást növelő mellékhatásai miatt (10), a

buformin (Adebit) ritkábban, a veséken keresztül változatlan formában kiürülő metformin pedig legkevésbé okoz laktátacidózist. Azonban a metformin adásakor is figyelembe kell venni az abszolút és relatív ellenjavallatokat (máj- és vesebetegségek, terhesség, súlyos hypoxiával járó keringési és krónikus légzőszervi betegségek, alkoholizmus, perioperatív időszak, vizelettel kiválasztódó intravénás kontrasztanyagok radiológiai vizsgálatok, lázas-fertőző betegségek, gyulladással járó kórképek), egyénileg mérlegelendő 65 éves életkor fölött (11). A metformin ajánlott maximális adagja napi 3×850 mg.

A Salpeter és mtsai. (12) által 176 tanulmány alapján elvégzett metaanalízis nem igazolta, hogy a metformin növelné a laktátacidózis-veszélyét (35.619 beteg-év metformin-szedés alatt nem észleltek egyetlen laktátacidózist sem), bár egy-egy esetismertetés előfordul az irodalomban a metformin okozta laktátacidózisról (13). Kellő körültekintéssel, a kontraindikációk figyelembevételével a metformin biztonságosan alkalmazható elhízott 2-es típusú cukorbeteg kezelésére (14).

A fent említett ellenjavallatok az 1970-es évekből származnak, a fenformin okozta halálos laktátacidózis esetek miatt (10). Stang és mtsai. (14) adatai szerint a metformint szedők körében 9 eset/100.000 beteg-év a laktátacidózis incidenciája, ellentétben a fenforminnál észlelt 40-64 eset/100.000 beteg-év gyakorisággal. Bár a betegek több mint 25%-a szed legalább egy abszolútnak tekintett kontraindikáció fennállása mellett metformint (15), egy német vizsgálat szerint pedig a metformint szedők körében valamely ellenjavallat a kórházba felvett betegek 73%-ánál (!) fennállt (16), ennek ellenére nem észleltek olyan laktátacidózist, amelyet a metformin rovására lehetett volna írni. Mindezek alapján Rachmani és mtsai. (17) 130-220 µM közötti szérum kreatininsztint esetén is megengedhetőnek tartják a metformin-kezelést, amennyiben a beteg tolerálja azt, fokozott kontroll mellett.

Az általunk ismertetett beteg laktátacidózisának kialakulásában a keringés zavara és a Candida-infekció mellett a buformin szedésének is valószínűleg szerepe lehetett, bár szérum buforminsztint meghatározás nem történt. Az irodalomban elkülönítik a biguanid

szedéshez társuló (nem feltétlenül oki kapcsolatot jelentő) laktátacidózist és a biguanid szedés indukálta laktátacidózist (18).

Nemrég közöltek egy esetet, amikor simvastatin kezelés vezetett laktátacidózishoz (19). A napjainkban gyakran alkalmazott statinok a mitokondriális légzési láncban, az oxidatív foszforilációban fontos koenzim Q10 szérumszintjét csökkentik, ennek szerepe lehetett a fenti mellékhatásban.

B₃-TÍPUS

Veleszületett anyagcserezavarok (piruvát-dehidrogenáz hiány, mitokondriális betegségek, pl. *Kearn-Sayre-szindróma*).

TERÁPIA

A laktátacidózis magas mortalitása miatt legfontosabb a megelőzés, a szöveti perfúzió és oxigénellátottság javítása, a kellő körültekintéssel indikált gyógyszeres kezelés. A kezelésben az alapbetegség rendezése, ismeretlen eredetű fertőzések esetén empirikus antibiotikus kezelés, a légzés és a keringés támogatása, az oxigénlelégztetés egyértelműen hasznos. A bikarbonátos hemodialízis gyorsan és hatékonyan csökkenti a szérumszintet. Az intravénás nátrium-bikar-

bonát infúzióval ellentmondóak az eredmények (20). A nagy dózisú (napi 1000-3000 mmol) bikarbonát metabolikus alkalózishoz vezethet, amely megszüntetve az intracelluláris acidózisnak a glikolízis sebesség meghatározó enzimére, a foszfo-fruktokinázra gyakorolt erős gátlóhatását, fokozott piruvát- és laktátszintézist okoz. Ezen kívül a bikarbonát kezelés hypokalaemiát és az ionizált kalcium koncentrációjának csökkenését okozhatja (21). Ezzel szemben a Carbicarb (Na₂CO₃ és NaHCO₃ keveréke) végzett eddigi állatkísérletes vizsgálatok javították a cardiac outputot, növelték a pH-t, nem okoztak fokozott CO₂-képződést, nem növelték a szérumszintet (22). Jelenleg még nem adható a fentiekről végleges vélemény (23).

A piruvát-dehidrogenáz kofaktoraként működő B₁-vitamin (thiamin) napi 50-100 mg iv. adása, a mitokondriális piruvát-dehidrogenázt aktiváló diklóracetát (DCA) alkalmazása, valamint az L-karnitinnel történő kezelések érdemben nem javították a túlélést és a myocardium laktátacidózisban károsodott működését (24), bár a DCA egyértelműen csökkentette a szérumszintet. Az alapbetegség határozza meg döntően a prognózist, jól-

lehet a szérumszintjének is van prognosztikai értéke.

D-LAKTÁTACIDÓZIS

A fenti áttekintés a jóval gyakoribb laktátacidózist érintette. Az alábbiakban a teljesség érdekében röviden megemlíti a sokkal ritkább d-laktátszint emelkedéssel járó acidózist.

D-laktátacidózis esetén a szérumszintje 3 mM fölött van. Csak speciális esetekben, a rövidbél szindrómát okozó jejunoilealis bypass műtét, vagy vékonybél reszekció után fordul elő. A bélbaktériumok képesek a szénhidrátokat és a glükózt d-tejsavvá metabolizálni. A Gram-pozitív anaerob baktériumok, mint pl. a *Lactobacillus* túlszaporodása esetén is fokozódik a szénhidrátokból a d-laktát képződése (23).

Mivel a laktát-dehidrogenáz enzim csak az l-laktátot képes hatékonyan metabolizálni, emberekben a d-laktát csak igen lassan bomlik le. A d-laktátacidózis kezelése folyadékpótlásból, nátrium-bikarbonát adásából, antibiotikus kezeléssel (metronidazol, vancomycin, ampicillin), valamint a natív cukrok fogyasztása helyett komplex, nehezen bomló szénhidrátok fogyasztásából áll (25).

IRODALOM

- Louler DP, Schreiner GE, David A. Renal medullary necrosis. *Am J Med* 1960; 29: 132-156.
- Mujais SK. Renal papillary necrosis in diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1984; 4: 40-47.
- Kovács G, Szalka A. Diabétesben gyakran előforduló infekciós kórképek és kezelésük. *Diab Hung* 1997; 5: 2-8.
- Parker MD, Watson N. Universal papillary necrosis: report of a case of widespread sloughed and calcified papillae mimicking multicomponent staghorn calculi. *Int Urol Nephrol* 1990; 22: 313-318.
- Dieleman JP, van der Feltz M, Bangma CH, et al. Papillary necrosis associated with the HIV protease inhibitor indinavir. *Infection* 2001; 29: 232-233.
- Chiew YF. Candidal renal papillary necrosis: report a case and review. *Singapore Med J* 1996; 37: 119-121.
- Abdulhayoglu S, Marble A. Necrotizing renal papillitis (papillary necrosis) in diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 1964; 248: 623-632.
- Kreissberg RA. Pathogenesis and management of lactic acidosis. *Annu Rev Med* 1984; 35: 181-193.
- Cohen RD, Woods HF. Lactic acidosis revisited. *Diabetes* 1983; 32: 181-191.
- Gan SC, Barr J, Arief AL, et al. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2333-2336.
- Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 925-928.
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002967.
- Berner B, Hummel KM, Strutz F, et al. Metformin-associated lactic acidosis with acute renal failure in type 2 diabetes mellitus. *Med Klin* 2002; 97: 99-103.
- Stang M, Wysocki DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999; 22: 925-927.
- Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, et al. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes - a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001; 18: 483-488.
- Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, et al. Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med* 1999; 16: 692-696.
- Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 428.
- Irsigler K, Kritiz H, Regal H, Kaspar L. Biguanide-induced and -associated lactic acidosis: serum and tissue biguanide levels in hyperlactaemia and lactic acidosis. *Wien Klin Wochenschr* 1979; 91: 59-65.
- Goli AK, Goli SA, Byrd RP Jr, et al. Simvastatin-induced lactic acidosis: a rare adverse reaction? *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 461.
- Cohen RD. Lactic acidosis: New perspectives on origins and treatment. *Diabetes Reviews* 1994; 2: 86-92.
- Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112: 492-498.
- Bersin RM, Arief AL. Improved hemodynamic function during hypoxia with carbicarb, a new agent for the management of acidosis. *Circulation* 1998; 77: 227-33.
- Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: S 15-19.
- Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1564-1569.
- Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-Lactic acidosis. *Medicine* 1998; 77: 73-82.