

Aspetos Práticos na Terapêutica com Metformina

Practical Aspects on the Therapy with Metformin

J. Silva Nunes

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

Resumo

A diabetes tipo 2 apresenta uma evolução pandémica a nível global. Ao longo dos últimos 100 anos vários fármacos antidiabéticos foram sendo desenvolvidos com abandono, ulterior, de alguns destes. Tal não foi o caso da metformina. Na prática clínica há mais de 50 anos, a metformina continua a constituir o fármaco antidiabético de primeira linha na terapêutica da diabetes tipo 2. A metformina está indicada ao longo de toda a história natural da doença, exceto se presença de contraindicação para o seu uso. Apesar de não ser, ainda, totalmente conhecido o seu mecanismo de ação, a metformina constitui um fármaco antidiabético que apresenta benefícios que ultrapassam o estrito efeito anti-hiperglicémico. Caracterizada por um bom perfil de segurança, a terapêutica com metformina está associada à ocorrência de sintomas gastrointestinais que são, geralmente, transitórios e passíveis de serem minimizados. A acidose láctica constitui o efeito secundário mais temido desta terapêutica. Contudo, este risco pode, também ele, ser minimizado através da observação escrupulosa de todas as contraindicações para a terapêutica com metformina.

Abstract

Today we face a type 2 diabetes pandemic. Over the past 100 years, several antidiabetic drugs have been developed, some of them were neglected. Such was not the case for metformin. In clinical practice for over 50 years, metformin remains the first-line antidiabetic drug for type 2 diabetes. Metformin is indicated throughout the natural history of the disease, unless the presence of contraindications for its use. Although its mechanism of action is not yet totally known, metformin is an antidiabetic drug that has benefits that go beyond its strict anti-hyperglycemic effect. Characterized by a good safety profile, some gastrointestinal symptoms can occur with metformin therapy. They are usually transient in nature and likely to be reduced. Lactic acidosis is the most feared side effect of this therapy. However, this risk can be minimized by scrupulous observance of all contraindications to metformin therapy.

> INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* tipo 2, o tipo mais frequente da doença, constitui uma pandemia mundial. Segundo os mais recentes dados da *International Diabetes Federation* (IDF), estimava-se que existisse, a nível global, cerca de 382 milhões de pessoas com diabetes.^[1] Portugal não constitui exceção, sendo que a diabetes está presente em 12,9% da população nacional com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos.^[2]

Embora a doença seja conhecida desde a antiguidade, tem-se verificado um crescendo da sua prevalência ao longo dos tempos e, de forma mais marcada, no último

século. Foi, igualmente, nos últimos 100 anos que se desenvolveram todos os fármacos antidiabéticos nomeadamente os que temos, na atualidade, à nossa disposição. A descoberta da insulina, no início dos anos 20 do século passado, abriu as portas do tratamento farmacológico da diabetes *mellitus*. Posteriormente, a partir de meados do século XX, agentes antidiabéticos orais foram sendo desenvolvidos e acrescentados ao arsenal terapêutico para controlo daquela doença. Com a descoberta de novas drogas, mais seguras e/ou com mecanismos de ação mais fisiológicos, os fármacos mais antigos foram sendo abandonados. Contudo, a metformina constituiu uma exceção. Com mais de 50 anos de utilização na prática clínica, este fármaco tem persistido ao longo das décadas e mantém-se como uma preciosa arma terapêutica para o controlo metabólico das pessoas com diabetes tipo 2.

> A INTRODUÇÃO DA METFORMINA NA PRÁTICA CLÍNICA

A *galega officinalis* ou arruda caprária é uma planta

CORRESPONDÊNCIA

José Silva Nunes
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do C.H.L.C.
Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência, 8
1069-166 Lisboa
Tlf: 217924379
Fax: 217924377
E-mail: jsilvanunes@spd.pt

oriunda do médio oriente que, atualmente, apresenta uma distribuição no sul da Europa (incluindo Portugal), Turquia, norte do Paquistão e norte de África, com floração durante os meses de maio, junho e julho. Igualmente, está presente na Nova Zelândia, nos Estados Unidos da América e em alguns países da América do Sul. Os seus nomes (científico e comum) advêm da crença de que possuía a capacidade de aumentar a produção de leite entre o gado caprino, ovino e bovino. O próprio nome científico não se reporta à região espanhola da Galiza mas, antes, resulta da conjugação de duas palavras: *gale* (leite) e *ega* (trazer). Além destas propriedades sobre o gado, desde a idade média que eram atribuídas propriedades antidiabéticas a esta planta. Contudo, só no início do século XX, Georges Tanret identificou o alcalóide desta planta (galegina) responsável por aquelas propriedades.^[3] Mas acabaram por ser dois investigadores irlandeses, Emil Werner e James Bell, os primeiros a sintetizar a metformina (dimetilguanidina) em 1921.^[4] Como tal descoberta foi coincidente com a deslumbrante descoberta da insulina, a molécula acabou por ser abandonada sem nunca ter sido testada em humanos. Mais de 30 anos depois é que o médico francês Jean Stern, em Paris, se dedicou ao estudo das propriedades anti-hiperglicémicas da metformina em doentes com diabetes. O efeito da metformina revelou-se como benéfico tendo sido batizada, pelo próprio, como "*glucophage*" (comedor de glicose). Este termo viria a ser um dos nomes comerciais das formulações de metformina e que ainda persiste na atualidade. Face à evidência das suas propriedades nas pessoas com diabetes tipo 2, a metformina foi introduzida na prática clínica em 1957 (em alguns países da Europa).^[5] Ao contrário daquilo que é habitual na nossa atualidade, logo quatro anos depois a metformina começou a ser utilizada na prática clínica portuguesa. De forma quase concomitante com a descoberta da metformina, foi identificado um outro fármaco da mesma classe das biguanidas – a fenformina. O risco de acidose láctica associado à terapêutica com as biguanidas foi exaltado nos anos 70. Embora, posteriormente, tenha sido demonstrada a desigualdade de risco entre as biguanidas, os receios associados ao desenvolvimento de acidose láctica levaram a que a metformina só entrasse na prática clínica norte americana quase no final do século passado.

> INDICAÇÕES, CONTRAINDICAÇÕES E POSICIONAMENTO DA TERAPÊUTICA COM METFORMINA

Atualmente, a metformina está indicada na terapêutica

da diabetes *mellitus* tipo 2 quando as medidas gerais de intervenção sobre o estilo de vida, por si só, não são suficientes para o atingimento de um controlo glicémico adequado. Além da utilização em monoterapia, a metformina pode ser prescrita em associação com quaisquer outros fármacos das várias classes de agentes anti-diabéticos. A terapêutica com metformina encontra-se aprovada para pessoas com diabetes tipo 2, acima dos 10 anos de idade, desde que estas não apresentem condições que constituam contraindicação para o seu uso:

- Hipersensibilidade à metformina ou aos excipientes;
- Cetoacidose diabética;
- Compromisso da função renal (*clearance* da creatinina <60 ml/min) ou situações agudas com potencial para alterar a função renal (por exemplo: desidratação, infeção grave, choque ou administração endovenosa de meios de contraste iodados);
- Qualquer doença, aguda ou crónica, suscetível de provocar hipoxia tecidual (por exemplo: insuficiência cardíaca ou respiratória, enfarte agudo do miocárdio recente, choque);
- Compromisso da função hepática, alcoolismo crónico ou intoxicação alcoólica aguda;
- Gravidez e aleitamento.^[6,7]

Nos doentes com compromisso renal, ocorre aumento da semivida da metformina uma vez que ela é eliminada por aquela via.^[8] Contudo, em relação ao limiar de função renal admissível para a terapêutica com metformina, vários peritos e entidades têm vindo a advogar que os doentes com insuficiência renal ligeira a moderada poderiam ter mais benefícios que desvantagens com a utilização de metformina. Assim, é entendimento de várias sociedades científicas, nomeadamente da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, sobre a possibilidade de continuação da terapêutica desde que a taxa estimada de filtração glomerular seja superior a 30 ml/min. Para valores entre 45 e 60 ml/min recomenda-se, apenas, uma mais apertada monitorização da função renal (cada 3 a 6 meses); contudo, para valores entre 30 e 45 ml/min já é recomendado que se proceda a uma redução da dose máxima diária de metformina permitida (≤ 1.500 mg/dia).^[9-13]

Face às evidências entretanto demonstradas, nomeadamente com os resultados do *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), a metformina é considerada como o fármaco antidiabético de primeira linha na diabetes tipo 2. Embora a metformina tenha sido, inicialmente, aprovada para utilização após a falência das medidas não farmacológicas, logo nas primeiras recomen-

dações conjuntas da *American Diabetes Association* (ADA) e da *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) era recomendado a instituição de terapêutica com metformina aquando do diagnóstico da doença, em conjunto com as medidas gerais de intervenção sobre o estilo de vida. Entretanto, várias outras recomendações conjuntas daquelas entidades foram emanadas mas a metformina manteve-se, sempre, como o fármaco anti-diabético de primeira linha para o tratamento da diabetes tipo 2. [14-17] Em linha com as últimas recomendações conjuntas ADA/EASD, também a Sociedade Portuguesa de Diabetologia assume que a metformina deve ser a terapêutica inicial a instituir após o diagnóstico da doença, desde que não existam contra-indicações para o seu uso. [13]

> MECANISMO DE AÇÃO DA METFORMINA

A metformina exerce a sua ação anti-hiperglicémica por um conjunto variado de mecanismos que, apesar da ampla utilização do fármaco, ainda não se encontram totalmente estabelecidos. À data dos nossos conhecimentos atribui-se, como sendo o seu principal mecanismo de ação na diabetes, o seu efeito a nível hepático atuando, sobretudo, na frenagem da neoglicogénese mas, também, na redução da glicogenólise e da oxidação de ácidos gordos. Adicionalmente, a metformina aumenta a captação da glicose a nível do músculo e tecido adiposo e promove um atraso na absorção pós-prandial e aumento do consumo de glicose a nível intestinal. Recentemente, demonstrou-se que a metformina aumenta quer os níveis circulantes, quer a sensibilidade à ação do *glucagon-like peptide 1* (GLP1) e contrária, de forma direta, a sinalização do glucagon. [18-21] Parte destes efeitos da metformina assumiram-se como consequência do aumento da atividade da AMP-cinase induzida pelo fármaco através da sua ação mitocondrial, induzindo uma alteração da razão AMP:ATP. Contudo, nem todas as ações da metformina são mediadas pela AMP-cinase como evidenciado em ratos *knockout* para aquela enzima. Mais recentemente, foi demonstrado que a redução da neoglicogénese resulta, também, de um efeito inibitório direto da metformina sobre a glicerofosfato-desidrogenase mitocondrial, inibindo a conversão de lactato e glicerol em glicose. [22-25] Além de exercer um efeito protetor sobre o desenvolvimento de complicações tardias da diabetes, que ultrapassa o efeito secundário à redução dos níveis glicémicos, a metformina apresenta um conjunto de efeitos benéficos (nomeadamente, melhoria no perfil de adipocinas). [26-29]

> ESPECIFICAÇÕES POSOLÓGICAS NA TERAPÊUTICA COM METFORMINA

Atualmente, existem em Portugal várias formulações de cloridrato de metformina:

- Risidon® 850 e 1.000 mg – comprimidos de 850 e 1.000 mg de cloridrato de metformina;
- Glucophage® 500 mg – comprimidos de 500 mg de cloridrato de metformina;
- Metformina 500, 850 e 1.000 mg – comprimidos de 500, 850 e 1.000 mg de formulações genéricas de cloridrato de metformina.

Adicionalmente, Portugal é um dos países onde existe disponível uma formulação, em comprimidos, de um outro sal de metformina: o embonato de metformina, na dose de 700 mg/comprimido (Stagid®). Comparativamente com as formulações que utilizam o cloridrato de metformina, esta formulação está associada a uma melhor tolerabilidade gastrointestinal à metformina. [13]

A metformina deve ser administrada durante ou no fim das refeições principais, começando com uma dose baixa e aumentando, progressivamente, até à dose diária pretendida. A titulação preconizada traduz-se no início com a toma de um ou dois comprimidos de 500 mg de cloridrato de metformina ou 700 mg de embonato de metformina. Semanalmente, poder-se-á proceder ao aumento de 500 mg de cloridrato de metformina ou de 700 mg de embonato de metformina até que seja atingida a dose inicialmente preconizada ou a dose máxima tolerada, respeitando o princípio "*start low, go slow*". Caso surja sintomatologia gastrointestinal intensa, está recomendado o retorno para a dose diária da semana anterior, persistindo com essa dose por mais uma a duas semanas. Findo esse período, poder-se-á tentar, de novo, a subida na dose diária de metformina. Caso a sintomatologia gastrointestinal se torne a manifestar com grande intensidade, assume-se a dose da semana anterior como sendo a dose máxima tolerada. A dose máxima recomendada da terapêutica com metformina é de 3.000 mg diários embora, em crianças, a dose não deva ultrapassar os 2.000 mg/dia. [6,13]

Além das formulações isoladas de cloridrato ou embonato de metformina existem, disponíveis em Portugal, associações de cloridrato de metformina com glibenclamida, pioglitazona e inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4). Embora a metformina esteja indicada em primeira linha na terapêutica da diabetes tipo 2, quando a diabetes tipo 2 se manifesta com hiperglicemias mais marcadas, geralmente, a monoterapia com metformina é insuficiente para conseguir o controlo

metabólico pretendido. Neste contexto, poder-se-á recorrer, inicialmente, a terapêutica dupla (metformina e outra classe de antidiabéticos orais). Especial cuidado é necessário se se optar pelas formulações de comprimidos de metformina em associação com a outra classe de antidiabético oral. Como as formulações existentes apresentam-se com 850 ou 1.000 mg de cloridrato de metformina e a posologia recomendada para aquelas associações pode ir até duas tomas diárias (no caso dos inibidores da DPP-4) ou três tomas diárias (no caso da glibenclamida e da pioglitazona), a probabilidade de surgir sintomas gastrointestinais é maior do que quando se procede a uma titulação na dose diária de metformina. Contudo, a ocorrência de sintomatologia gastrointestinal com as formulações de cloridrato de metformina em associação a outro fármaco é, apesar de tudo, menor do que a que ocorre para as mesmas doses de cloridrato de metformina em formulação isolada (sem titulação). Para minimizar aqueles efeitos secundários, caso se ache necessário iniciar terapêutica antidiabética oral dupla, dever-se-á iniciar a metformina e o outro antidiabético oral em formulações separadas. Tal permitirá a titulação nas doses diárias de metformina, iniciando com toma de um ou dois comprimidos de 500 mg de cloridrato de metformina ou de 700 mg de embonato de metformina e a introdução do outro antidiabético oral na dose requerida (sem titulação). Posteriormente, uma vez que se atinja a dose pretendida (ou a dose máxima tolerada) de metformina poder-se-á passar para a formulação de associação dos dois antidiabéticos orais. Caso exista, manifestamente, uma intolerância gastrointestinal mesmo a baixas doses diárias de cloridrato de metformina e a terapêutica dupla esteja indicada, poder-se-á recorrer à utilização, a longo prazo, das formulações (separadas) do embonato de metformina e do outro antidiabético oral.

> EFEITOS SECUNDÁRIOS E CUIDADOS A TER EM PESSOAS MEDICADAS COM METFORMINA

No início da terapêutica com metformina, os efeitos secundários mais frequentes são do foro gastrointestinal: desconforto/dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Contudo, estes sintomas são, na grande maioria das vezes, transitórios (primeiras semanas de tratamento). A probabilidade de ocorrência desta sintomatologia estará reduzida se se atender à necessidade da administração da metformina durante ou após as refeições principais e à necessidade na titulação diária até à dose diária pretendida. Adicionalmente, a opção pela utilização da formulação do embonato de metformina di-

minui a probabilidade de ocorrência dos sintomas gastrointestinais. Uma outra situação, reportada com alguma frequência nos doentes tratados com metformina, é a perda de apetite. Este “efeito secundário” ocorre de forma dose-dependente, daí que a metformina seja descrita, consoante os estudos, como agente antidiabético com efeito neutro sobre o peso ou como promotor da perda ponderal.^[6,13]

Na terapêutica prolongada com metformina, pode ocorrer redução nos níveis séricos de vitamina B12. Embora, geralmente, esta redução não condicione o desenvolvimento de anemia megaloblástica, existe esse risco pelo que se deverá estar atento ao hemograma das pessoas com diabetes que se encontram sob terapêutica com metformina.^[6]

Pelo seu mecanismo de ação, a metformina não é considerada um fármaco hipoglicémico mas, antes, anti-hiperglicémico face ao risco praticamente nulo de indução de hipoglicemia (quando não associado a insulino-terapia ou a agentes secretagogos de insulina).^[6]

Contrariamente aos efeitos secundários gastrointestinais e hematológicos que, geralmente, não comportam grande gravidade, a classe das biguanidas associa-se a um risco acrescido de desenvolvimento de uma situação clínica com um prognóstico bastante reservado: a acidose láctica. Comparativamente à metformina, o risco de acidose láctica associada à terapêutica com metformina era, incomparavelmente, superior (3-9 casos/100.000 pessoas/ano vs 40-64 casos/100.000 pessoas/ano), razão porque esta foi proscrita do arsenal terapêutico. Pode afirmar-se que o risco de desenvolvimento de acidose láctica induzida pela metformina é mínimo desde que sejam, estritamente, cumpridos os critérios de contra-indicação para o seu uso. No final do século passado, foi desenvolvido um estudo português que demonstrou a ausência de alterações, em pessoas medicadas com a dose máxima diária de metformina e sem contra-indicações para a sua utilização, quer a nível do pH, quer a nível da lactacidemia, comparativamente a controlos.^[30] Este ano, foi apresentado um outro estudo português, efetuado em contexto de Serviço de Urgência, que demonstrou a existência de níveis mais elevados de lactacidemia nos doentes com diabetes tipo 2 medicados com metformina. No entanto, neste estudo não foi possível averiguar quanto à presença de eventuais contra-indicações para a terapêutica com metformina naqueles doentes.^[31] Igualmente, foi efetuada uma avaliação retrospectiva de doentes internados com diagnóstico de acidose láctica associada à terapêutica com metformina, durante o ano transato num outro hospital nacional. Neste estudo, foi evidenciada a presença de

compromisso da função renal em todos os doentes (que, em alguns casos, teria sido, presumivelmente, desencadeada por fator intercorrente recente). Foi confirmada a alta mortalidade daquela condição sendo que os níveis médios de lactacidemia eram superiores no grupo de doentes que não sobreviveram.^[32]

No Reino Unido, foi feito um levantamento dos casos de acidose láctica em pessoas com diabetes e foi demonstrado que a incidência de acidose láctica era menor em doentes medicados com metformina do que entre aqueles medicados com sulfonilureias.^[33] Também, recentemente, uma revisão Cochrane chegou à conclusão de que não havia evidência de que a terapêutica com metformina, comparativamente à terapêutica com outros antidiabéticos orais, estivesse associada a um risco acrescido de acidose láctica.^[34] Um outro estudo, levado a cabo em 32 países e com levantamento de 869 casos reportados de acidose láctica atribuída à terapêutica com metformina, chegou à conclusão de que esta tinha sido incorretamente implicada na génese daquela condição.^[35]

Pode, assim, concluir-se que o risco de indução de acidose láctica pela terapêutica com metformina é mínima desde que respeitadas, estritamente, as contra-indicações para o seu uso. Igualmente, os clínicos deverão estar atentos ao desenvolvimento de condições agudas que possam implicar a suspensão daquela terapêutica. Para minimizar o risco de acidose láctica, deve ser monitorizada a função renal antes da introdução da terapêutica com metformina e, depois, anualmente (caso a função renal se mantenha normal) ou a cada 3 a 6 meses (caso haja compromisso da função renal). Embora a idade não seja, por si só, uma contra-indicação para terapêutica com metformina, o compromisso da função renal é mais prevalente entre a população idosa. Assim, especial atenção deve ser dada à monitorização da função renal naquela população com diabetes.^[6,13]

Outra das situações que merece especial cuidado é a das pessoas medicadas com metformina e que vão ser submetidas a técnicas imagiológicas com utilização de meios de contraste iodado. Pelo risco de induzir compromisso da função renal, deve-se suspender a terapêutica com metformina antes da realização da técnica e ser reiniciada, pelo menos, só 48 horas depois. Idealmente, dever-se-ia efetuar avaliação da função renal antes da sua reintrodução. Também na programação de uma cirurgia eletiva está recomendada a suspensão da terapêutica com metformina 48 horas antes e reintrodução 48 horas depois de terminada a cirurgia, com verificação de que a função renal não está comprometida. Esta recomendação aplica-se não só às cirurgias com aneste-

sia geral mas, também, às cirurgias eletivas efetuadas sob raquianestesia ou anestesia epidural.^[6]

> CONCLUSÃO

A metformina constitui um fármaco com manifesta potência antidiabética e com benefícios que ultrapassam o seu efeito anti-hiperglicémico. Apesar de ser um fármaco com mais de 50 anos na prática clínica, ainda não é, na totalidade, conhecido o seu mecanismo de ação. A metformina constitui um fármaco com um bom perfil de segurança. Os sintomas gastrointestinais são, de longe, os efeitos secundários mais frequentemente associados à terapêutica com metformina. Contudo, esses sintomas são, geralmente, transitórios. O seu risco pode ser minimizado através de uma titulação adequada, com a toma do fármaco a meio ou no fim das refeições principais e através do recurso à formulação de embonato de metformina. Contudo, o efeito secundário mais temido é a acidose láctica pelo que devem ser, escrupulosamente, observadas todas as contra-indicações para a terapêutica com metformina. A metformina é um fármaco de primeira linha no tratamento da diabetes tipo 2 e indicado ao longo de toda a história natural da doença, exceto se presença de contra-indicação para o seu uso.

BIBLIOGRAFIA

1. IDF Diabetes Atlas – 6th edition, International Diabetes Federation, 2013.
2. Diabetes: Factos e Números – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2013.
3. Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P (eds). Metformin: the Gold Standard: a scientific handbook. Chapter 1: Galegine and antidiabetic plants. Chichester, John Wiley & Sons, 2007.
4. Werner E, Bell J. The preparation of methylguanidine, and of β -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. *J Chem Soc.* 1921; 121: 1790-5.
5. Campbell IW. Metformin – life begins at 50: A symposium held on the occasion of the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Amsterdam, The Netherlands, September 2007. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2007; 7: 247-52.
6. http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32193&tipo_doc=rcm, acedido a 2014.07.27.
7. http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8072&tipo_doc=rcm, acedido a 2014.07.27.
8. Sambol NC, Chiang J, Lin ET, Goodman AM, Liu CY, Benet LZ, Co-

- gan MG. Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol*. 1995; 35: 1094-102.
9. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract*. 2011; 118: c380-c383.
 10. Terpening C. MALAdaptive: do we avoid metformin unnecessarily? *J Am Board Fam Med*. 2014; 27 (1): 136-41.
 11. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011; 34 (6): 1431-7.
 12. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg87/chapter/guidance#oral-glucose-control-therapies1-metformin-insulin-secretagogues-and-acarbose>, acedido a 2014.07.28.
 13. Duarte R, Silva Nunes J, Dores J, Medina JL. Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2 (com base na Posição Conjunta ADA/EASD). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2013; 8 (1): 4-41.
 14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2006; 49 (8): 1711-21.
 15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia*. 2008; 51 (1): 8-11.
 16. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52 (1): 17-30.
 17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55 (6): 1577-96.
 18. Campbell IW. The role of metformin and pioglitazone in early combination treatment of type 2 diabetes mellitus. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2006; 6: 207-15.
 19. Miller RA, Birnbaum MJ. An energetic tale of AMPK-independent effects of metformin. *J Clin Invest*. 2010; 120 (7): 2267-70.
 20. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162 (2): 193-212.
 21. Cho YM, Kieffer TJ. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP 1) enhancer and sensitiser. *Diabetologia*. 2011; 54: 219-22.
 22. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia*. 2013; 56 (9): 1898-906.
 23. Pernicova I, Korbonits M. Metformin – mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10 (3): 143-56.
 24. Foretz M, Hébrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, Sakamoto K, Andreelli F, Viollet B. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest*. 2010; 120 (7): 2355-69.
 25. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, Prigaro BJ, Wood JL, Bhanot S, MacDonald MJ, Jurczak MJ, Camporez JP, Lee HY, Cline GW, Samuel VT, Kibbey RG, Shulman GI. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014; 510 (7506): 542-6.
 26. Macfarlane DP, Paterson KR, Fisher M. Oral antidiabetic agents as cardiovascular drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9 (1): 23-30.
 27. Kim YD, Kim YH, Cho YM, Kim DK, Ahn SW, Lee JM, Chanda D, Shong M, Lee CH, Choi HS. Metformin ameliorates IL-6-induced hepatic insulin resistance via induction of orphan nuclear receptor small heterodimer partner (SHP) in mouse models. *Diabetologia*. 2012; 55 (5): 1482-94.
 28. Zulian A, Canello R, Girola A, Gilardini L, Alberti L, Croci M, Micheletto G, Danelli P, Invitti C. In vitro and in vivo effects of metformin on human adipose tissue adiponectin. *Obes Facts*. 2011; 4 (1): 27-33.
 29. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, van der Kolk J, Leher P, Bets D, Wulfelé MG, Donker AJ, Stehouwer CD. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2014; 275 (1): 59-70.
 30. Silva Nunes J, Alves J, Bogalho P, Gardete Correia L, Nunes Corrêa J. Evaluation of lactic acidosis risk in patients treated with maximum dosage of metformin (Abstract). *Diabetologia*. 1999; 42(suppl 1): A225.
 31. Guelho D, Paiva I, Carrilho F. Relação entre o tratamento com metformina e o desenvolvimento de hiperlactacidemia no serviço de urgência. *Acta Med Port*. 2014; 27 (2): 196-203.
 32. Figueiredo A, Santos J, Matos AF, Rosário V, Esteves MC. Acidose Láctica Associada a Metformina: Um Estudo Retrospectivo. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2014; 9 (3): 112-115.
 33. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonilureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycaemia. *Diabetes Care*. 2008; 31: 2086-91.
 34. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 4: CD002967.
 35. Kajbaf F, Lalau JD. The criteria for metformin-associated lactic acidosis: the quality of reporting in a large pharmacovigilance database. *Diabet Med*. 2013; 30: 345-8.