

OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 02.03.2015 • Zaakceptowano/Accepted: 21.06.2015

© Akademia Medycyny

Kwasica mleczanowa z pH < 6,8 – zatrucie alkoholem niespożywczym czy kwasica towarzysząca leczeniu metforminą? Opis przypadku***Lactic acidosis (pH < 6,8) – intoxication with methanol or glycol or metformin-associated lactic acidosis – a case report*****Bartosz Kozłowski, Anna Szczęśniak, Robert Włodarski, Tadeusz Piekarz**

Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii im. płk. prof. dr. n. med. Stanisława Pokrzywnickiego, 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy

Streszczenie

Kwasica mleczanowa to rzadki, a zarazem bardzo poważny stan chorobowy. Do przyczyn należą: sepsa, wstrząs, niewydolność oddechowa, niewydolność wątroby, zatrucia alkoholem niespożywczym oraz lekami. Połowa pacjentów z kwasicą mleczanową umiera. Skrajnie niepomyślne rokowanie, ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną rzędu 94%, mają pacjenci z niewydolnością wątroby oraz nerek. W przypadku kwasicy mleczanowej towarzyszącej przyjmowaniu metforminy przeżycie sięga 68%. Prezentujemy przypadek, który stworzył problemy diagnostyczne co do etiologii kwasicy mleczanowej. Nie mniej jednak proces diagnostyczno-terapeutyczny został zakończony sukcesem. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 180-185.*

Słowa kluczowe: kwasica metaboliczna, kwasica mleczanowa, metformina, metanol, glikol etylenowy

Abstract

*Lactic acidosis is a very rare but serious condition. Sepsis, shock, respiratory failure, liver failure, methanol/glycol or drug intoxication may cause lactic acidosis. It is potentially fatal and half of the patients die. In-hospital mortality in patients with liver or renal failure reaches up to 94%. In patients with metformin-associated lactic acidosis survival reaches 68%. We present a case of a man with severe lactic acidosis, which etiology was unknown. Nevertheless, diagnostic and therapeutic process has been completed successfully. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 180-185.**

Keywords: metabolic acidosis, lactic acidosis, metformin, methanol, glycol

Wstęp

Kwasica mleczanowa to rzadko występujący, a zarazem bardzo poważny stan chorobowy, wynikający z nagromadzenia w przestrzeni płynowej mle-

czanów oraz protonów. Zwiększona produkcja kwasu mlekowego jest następstwem zaburzeń perfuzji tkankowej i nasilenia glikolizy beztlenowej. Wyróżniamy 2 typy kwasicy mleczanowej: A - beztlenowa, B - tlenowa. Niektórzy autorzy wyodrębniają jeszcze typ

D - u pacjentów z zespołem krótkiego jelita [1]. Typ A występuje w stanach niedotlenienia tkankowego, np. we wstrząsie, zatruciu tlenkiem węgla, ciężkiej hipoksemii czy też ciężkiej anemii. Kwasica mleczanowa typu B, tzw. tlenowa, występuje natomiast z innych przyczyn niż niedotlenienie i towarzyszy innym stanom chorobowym, takim jak: nowotwory, cukrzyca, niedobór tiaminy, uszkodzenia wątroby. Ponadto może być efektem zatruc: salicylanami, etanolem, alkoholem niespożywcym, metforminą lub innych zaburzeń metabolicznych [2,3].

Do objawów klinicznych kwasicy mleczanowej (poza objawami choroby podstawowej) należą: osłabienie, nudności, wymioty, ból brzucha, majaczenie, śpiączka, tzw. oddech kwasicy, odwodnienie, oliguria, hipotermia, hipotensja i wstrząs. Brak odpowiednio szybko wdrożonego leczenia prowadzi do niewydolności wielonarządowej i zgonu. Wśród kryteriów rozpoznania wymienia się: $\text{pH} < 7,35$, stężenie kwasu mlekowego we krwi $> 5 \text{ mmol/l}$, stężenie wodorowęglanów $< 10 \text{ mmol/l}$, wartość luki anionowej $> 16 \text{ mmol/l}$. Rokowanie u pacjentów z kwasicą mleczanową w większości przypadków jest niepomyślne. Ogólna śmiertelność wynosi ponad 50% [4] i jest zróżnicowana w zależności od przyczyny kwasicy. Skrajnie niepomyślne rokowanie, ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną rzędu 94%, mają pacjenci z niewydolnością wątroby oraz nerek. W przypadku kwasicy mleczanowej towarzyszącej stosowaniu metforminy przeżycie sięga 68% [5].

Do najczęstszych przyczyn kwasicy mleczanowej należą wstrząs (niezależnie od rodzaju) oraz ciężkie urazy. Dużo rzadziej spotyka się zatrucia alkoholami niespożywcymi albo kwasicę towarzyszącą stosowaniu metforminy. Prezentujemy przypadek pacjenta z kwasicą mleczanową z wartościami $\text{pH} < 6,8$ podejrzanego o zatrucie alkoholem niespożywcym, u którego ostatecznie rozpoznano kwasicę mleczanową związaną ze spożywaniem metforminy - MALA (metformin-associated lactic acidosis).

Opis przypadku

Z Izby Przyjęć szpitala powiatowego przywieziono 74-letniego chorego z ciężką kwasicą metaboliczną z rozpoznaniem: „podejrzenie zatrucia alkoholem niespożywcym”. Wyniki badań dostarczonych z pacjentem przedstawiono w tabeli I. Chory zamieszkiwał okolice znane z wcześniejszych przypadków

zatruc metanolem. W czasie przyjęcia do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) pacjent: przytomny, w ograniczonym kontakcie słowno-logicznym, GCS 9 pkt (3+3+3), źrenice wąskie, równe, słabo reagujące na światło. Podczas badania podmiotowego chory zaprzeczał spożyciu jakiegokolwiek alkoholu. Podczas dalszej egzaminacji doszło do nagłej depresji oddechowej z towarzyszącą bradykardią do 30 uderzeń/minutę. Pacjenta zaintubowano i rozpoczęto terapię wentylacyjną. Chorego zakwalifikowano do leczenia w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT). W badaniach laboratoryjnych wykonanych w SOR a następnie w OIT odnotowano narastającą kwasicę metaboliczną z bardzo wysokim stężeniem kwasu mlekowego we krwi tętniczej ($28,48 \text{ mmol/l}$; zakres referencyjny $0,50\text{-}2,20$) (tabela II). U chorego niezwłocznie wdrożono: respiratoroterapię, wlew amin presyjnych oraz ciągłą terapię nerkozastępczą z przepływem dializatu 4000 ml/h . Pobrano krew na badanie toksykologiczne w kierunku zatrucia metanolem albo glikolem. Ze względu na znaczny niedobór wodorowęglanów rozpoczęto ich podaż w ciągłym wlewie dożylnym. Przez pierwsze dwie godziny podawano je z prędkością 200 mEq/h a następne trzy godziny - 100 mEq/h . Do hemodializy stosowano standardowy płyn z zawartością wodorowęglanów o stężeniu 20 mmol/l . Na podstawie obrazu klinicznego u chorego rozpoznano zatrucie alkoholem niespożywcym oraz włączono celem leczenia wlew 10% etanolu. Terapię wodorowęglanami kontrolowano powtarzanymi badaniami gazometrii krwi tętniczej, łącznie z badaniami poziomu sodu, potasu i glikemii. Podaż etanolu zakończono po 10 godzinach wlewu. Ciągła terapia nerkozastępcza trwała około 18 h i została zakończona po ustabilizowaniu się stanu pacjenta. Wyniki badań toksykologicznych nie potwierdziły obecności metanolu ani glikolu we krwi pacjenta. W 5. dobie pobytu pacjent przestał wymagać podaży amin presyjnych. Po dwóch dniach od zaprzestania sedacji, ze względu na jakościowe zaburzenia świadomości, wykonano u chorego CT głowy, w którym opisane zostało drobne ognisko hipodensyjne średnicy 8 mm w obrębie jąder podkorowych po stronie prawej. Zmiana ta była niewidoczna w badaniu CT głowy wykonanym w dniu przyjęcia. W 7. dobie pobytu zakończono terapię wentylacyjną oraz ekstubowano chorego. W przeprowadzonej konsultacji okulistycznej nie odnotowano cech uszkodzenia nerwów wzrokowych. W 12. dobie pobytu, pacjenta z rozpoznaniem udar mózgu przekazano celem dalszego

leczenia na Oddział Udarowy. W dalszej kolejności u chorego wykonano doustny test obciążenia glukozą (OGTT), którego wynik dawał podstawy do rozpoznania cukrzycy. Ponadto z dokumentacji medycznej dostarczonej przez rodzinę podczas pobytu w Oddziale Udarowym jednoznacznie wynikało, że pacjent chorował na cukrzycę typu 2 oraz przyjmował z tego powodu preparaty metforminy. Po przejaśnieniu świadomości pacjent potwierdził informację o przyjmowaniu doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz negował przyjmowanie alkoholu niewiadomego pochodzenia.

Biorąc pod uwagę uzupełniony wywiad chorobowy oraz przebieg kliniczny choroby wykluczono zatrucie alkoholem niespożywcym jako przyczynę ciężkiej kwasicy metabolicznej. Uznano, że jest wysoce prawdopodobne, że kwasica mleczanowa była efektem przyjmowania przez chorego preparatów metforminy. Do leczenia skutecznie dołączono insulinoterapię w schemacie dwóch wstrzyknięć. Po modyfikacji sposobu leczenia stan chorego ulegał stopniowej poprawie. W 17. dobie pobytu, w stanie bardzo dobrym, w pełnym kontakcie słowno-logicznym pacjent wypisał się ze szpitala na własne żądanie.

Dyskusja

W warunkach fizjologicznych prawidłowa wartość pH krwi człowieka wynosi 7,35-7,45. Spadek wartości pH poniżej zakresu wartości referencyjnych, zwany kwasicą, jest poważnym zaburzeniem gospodarki kwasowo-zasadowej. Przy wartościach pH poniżej 6,8 dochodzi do denaturacji białek i zahamowania enzymatycznego, co w zdecydowanej większości przypadków kończy się zgonem chorego [6]. Zarówno spożywanie alkoholu niespożywczego, jak i stosowanie metforminy może skutkować bardzo ciężką kwasicą metaboliczną.

Alkohole niespożywcze są nadal częstą przyczyną zatruć w Polsce. Od wielu lat w tych samych rejonach poszczególnych powiatów dochodzi do incydentów spożycia metanolu, glikolu etylenowego czy izopropanolu, który jest składnikiem wielu płynów do mycia szyb. Ze względu na niewielką liczbę zatruć alkoholem izopropylowym w Polsce – około 0,2% zatruć alkoholem niespożywcymi [7], pominięto ten alkohol w dalszej części dyskusji. Leczenie najczęściej wdrażane jest po 12 godzinach od spożycia trucizny, co skutkuje śmiertelnością około 30%. Rozwijająca się w ich przebiegu kwasica ma charakter pierwotny i wtórny.

Metanol w większości ulega przemianie metabolicznej w wątrobie. Dzięki dehydrogenazie alkoholowej najpierw jest metabolizowany do formaldehydu a następnie przy pomocy dehydrogenazy aldehydowej ulega przemianie do kwasu mrówkowego [8]. Obie substancje poprzez pobudzenie reaktywnych form tlenowych są głównymi czynnikami uszkadzającymi narządy. Hamują także enzymy oksydacyjne w cytochromach. W wyniku obecności kwasu mrówkowego oraz współistniejącej kwasicy mleczanowej i ketonowej rozwija się bardzo ciężka kwasica metaboliczna z pH niejednokrotnie mniejszym od 6,5 [9]. Jednocześnie poziom mleczanów rzadko przekracza 5 mmol/l [9].

W wątrobie metabolizowany jest również glikol etylenowy. Dehydrogenaza alkoholowa odpowiada za przemianę do aldehydu glikolowego, który następnie jest metabolizowany do wykazującego największą toksyczność komórkową kwasu szczawioowo-octowego [10]. Ciężka kwasica metaboliczna wynika z nagromadzenia wspomnianych metabolitów oraz z współistniejącej kwasicy mleczanowej. Przegląd dostępnej literatury wskazuje, że pH nie spada poniżej 6,51. Poziom mleczanów niejednokrotnie przekracza 5 mmol/l [9]. Charakterystyczne dla zatrucia glikolem jest również odkładanie się kryształów szczawianowych w kanalikach nerkowych prowadzące do ostrej niewydolności nerek.

W leczeniu zatrucia alkoholem niespożywcymi należy przestrzegać 4 głównych zasad [11]:

1. Kompetycyjne blokowanie dehydrogenazy alkoholowej w celu zmniejszenia tworzenia toksycznych metabolitów – dehydrogenaza alkoholowa ma większe powinowactwo do alkoholu etylowego, co zwiększa wydalanie metanolu i glikolu w postaci niezmienionej.
 - Alternatywnie dehydrogenazę alkoholową hamuje 4-metylopirazol (fomepizol) – odtrutka jest bardzo kosztowna i niedostępna w Polsce.
2. Wyrównywanie ciężkiej kwasicy przy pomocy dwuwęglanów.
3. Wykorzystanie specyficznych kofaktorów enzymatycznych, tj. pirydoksyny, tiaminy, kwasu foliowego, w celu poprawy przemiany alkoholi w nietoksyczne metabolity.
4. Usuwanie toksyn i metabolitów w procesie hemodializy.

Szybkie rozpoznanie zatrucia alkoholem niespożywcym umożliwi natychmiastowe rozpoczęcie

Tabela I. Wartości badań laboratoryjnych oznaczone w Szpitalu Powiatowym

Table I. The results of the laboratory tests from the local hospital

Parametr	Wartość	Jednostka	Wartości referencyjne
WBC	25	K/ul	4,0-10,0
RBC	4,7	M/ul	3,5-5,5
HGB	14,1	g/dl	11-17
HCT	45,9	%	35-48
PLT	272	K/mm ³	150-450
D-Dimery	2319	ug/L	<500
Czas protrombinowy	11,5	sek.	9,4-14,0
Wskaźnik protrombinowy	102	%	80-120
INR	0,98		0,9-1,3
pH	6,722		7,36-7,4
pCO ₂	11	mmHg	35-45
pO ₂	112,1	mmHg	65-95
HCO ₃ ⁻	3,7	mEq/l	21-27
BE	nieoznaczalny		
CK-MB	18,85	ng/ml	<6,73
Troponina T	127,7	ng/l	<14
Na ⁺	142	mEq/l	135-145
K ⁺	5,71	mEq/l	3,5-5,1
alkohol etylowy	0,77	g/l	

Tabela II. Wyniki gazometrii krwi tętniczej pacjenta podczas pobytu w OIT i SOR

Table II. The results of the patient's arterial blood gases analysis during his stay in Intensive Care Unit and Emergency Department

Parametr	jednostka	SOR	I doba 12:00	I doba 13:03	I doba 14:37	I doba 17:07	I doba 21:43
pH		6,672	6,693	6,913	7,062	7,234	7,41
pCO ₂	mmHg		17,8	32	57,3	53,8	44
pO ₂	mmHg		196,7	71,7	91,1	112,6	141
Na ⁺	mmol/L		136,8	140,9	152,2	152,7	150,0
K ⁺	mmol/L		5,03	5,14	3,56	2,88	3,4
Glu	mg/Dl		90	93	85	205	334
Lac	mmol/L		>20	>20	>20	>20	12,7
HCO ₃ ⁻	mmol/L	3,4	2,43	7,0	13,4	19,6	27,2
BE	mmol/L	- 33,7	-33,88	-25,61	-14,42	-5,61	2,8
FiO ₂	%		50	50	60	80	80

Parametr	jednostka		II doba 6:00	II doba 8:50	III doba 8:30	IV doba 8:00	V doba 8:17
pH			7,398	7,49	7,495	7,47	7,465
pCO ₂	mmHg		49,1	39	39,8	42,2	40,5
pO ₂	mmHg		162,5	120	133,6	136,3	150,8
Na ⁺	mmol/L		144,6	143	144,3	142,9	141,2
K ⁺	mmol/L		3,27	4,2	4,13	3,74	4,05
Glu	mg/Dl		259	241	185	177	194
Lac	mmol/L		2,3	2,3	2,1	< 1,0	< 1,0
HCO ₃ ⁻	mmol/L		27,3	29,6	29,6	29,4	28,0
BE	mmol/L		3,85	5,9	6,29	6,11	4,45
FiO ₂	%		70	50	40	40	40

leczenia, co jest podstawowym warunkiem skuteczności terapii i zmniejszenia śmiertelności [12]. Diagnozę stawia się w oparciu o występowanie niewiadomego pochodzenia kwasicy metabolicznej oraz wysokie prawdopodobieństwo, że pacjent często spożywał alkohol w przeszłości [12]. Leczenie rozpoczyna się natychmiast, jednocześnie oczekując na wynik badania toksykologicznego.

Rozpoznanie zatrucia alkoholem niespożywcym w opisywanym przypadku postawiono na podstawie: obecności kwasicy metabolicznej, dodatniego wyniku poziomu etanolu we krwi, w badaniu wykonanym w szpitalu powiatowym, oraz pochodzenia pacjenta z rejonu, w którym odnotowywano zatrucia metanolem. Niezwłocznie wdrożono zalecane postępowanie, w skład którego wchodziło: dożylna podaż etanolu, dwuwęglanów oraz prowadzenie terapii nerkozastępczej. W zatruciach alkoholami niespożywcymi nie dochodzi wprawdzie do tak znacznego wzrostu poziomu mleczanów, ale założono, że wynikał on z krytycznie ciężkiego stanu ogólnego chorego. Zastosowana terapia przyniosła dobry efekt terapeutyczny. Po przeniesieniu chorego na oddział neurologii zwrócono uwagę na utrzymujące się wysokie wartości glikemii. Wykonany OGTT potwierdził rozpoznanie cukrzycy. Z dokumentacji medycznej, dostarczonej przez rodzinę po wypisaniu chorego z OIT, wynikało jednoznacznie, że pacjent przed przyjęciem do szpitala przyjmował preparaty metforminy.

MALA jest rzadkim i bardzo ciężkim powikłaniem przyjmowania metforminy, która jest bardzo powszechnym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, z grupy biguanidów, stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Biguanidy: metformina i fenformina wprowadzone zostały do użytku w latach 50. XX wieku. Z uwagi na opisywane ponad 300 przypadków kwasicy metabolicznej związanej z przyjmowaniem fenforminy, została ona wycofana z rynku [13]. Kwasica metaboliczna związana z przyjmowaniem metforminy występuje bardzo rzadko. Kanadyjskie wielośrodkowe badania podają tylko dwa przypadki MALA pośród 11800 pacjentów stosujących metforminę przez około 2 lata [14]. Jej wpływ na rozwój kwasicy metabolicznej pozostaje niejasny [15,16]. Wiadomo jednak, że zmniejsza aktywność dehydrogenazy pirogronianowej i mitochondrialny transport czynników redukujących, co zwiększa metabolizm beztlenowy i w konsekwencji produkcję kwasu mlekowego. Wydalana jest przez nerki w postaci niezmienionej, zatem jej

stężenie wzrasta w niewydolności nerek. Wiele opisów przypadków MALA wskazuje zaburzenie funkcji nerek jako przyczynę rozwoju kwasicy metabolicznej [17-21]. W związku z powyższym nie rekomenduje się stosowania metforminy u pacjentów: z klirensiem kreatyniny >132 mikromol/L u mężczyzn oraz > 123 mikromol/L u kobiet, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m² (oszacowane na podstawie wzoru MDRD) lub u osób z pewnymi objawami hipoksji tkankowej [22].

Z uwagi na niekorzystny wpływ kwasicy na układy takie jak: krążenia, oddechowy, nerwowy czy wydalniczy, w leczeniu MALA należy przede wszystkim zabezpieczyć podstawowe funkcje życiowe pacjenta. By wyeliminować metforminę z ustroju i zwalczyć ciężką kwasicę metaboliczną stosuje się terapię nerkozastępczą, wlew dwuwęglanów oraz insulinoterapię. W celu szybkiego ustalenia rozpoznania oznacza się poziom metforminy w surowicy.

W opisywanym przypadku cukrzycę rozpoznano dopiero po wypisaniu chorego na oddział neurologii. Wysokie wartości glikemii podczas pobytu w OIT przypisane zostały ciężkiemu stanowi ogólnemu. Ze względu na brak wywiadu w kierunku cukrzycy, początkowe niskie wartości glikemii łączono ze spożyciem alkoholu, a nie przyjmowaniem leków przeciwcukrzycowych. Mimo że chory wypisał się ze szpitala na własne żądanie przed zakończeniem pełnego procesu diagnostyczno-terapeutycznego, jednoznacznie można stwierdzić, że ciężka kwasica mleczanowa wystąpiła w przebiegu leczenia metforminą. Negatywny wynik badania toksykologicznego, bardzo wysokie stężenie kwasu mlekowego we krwi pacjenta oraz dodatni wywiad dotyczący przyjmowania metforminy z całą pewnością wskazują na ostateczne rozpoznanie.

Przedstawiony przez nas przypadek jest doskonałym przykładem trudności diagnostycznych, jakie możemy spotkać w codziennej praktyce lekarskiej. Pokazuje jak duże znaczenie dla prawidłowości procesu diagnostyczno-terapeutycznego ma badanie podmiotowe pacjenta i rozmowa z rodziną. Brak jakiegokolwiek wywiadu znacznie utrudniał poszukiwanie przyczyn kwasicy. Pacjent będący pod wpływem alkoholu z rozwijającą się masywną kwasicą metaboliczną został posądzony o spożycie alkoholu niespożywczego. Zastosowanie terapii nerkozastępczej, która jest podstawową metodą objawowego leczenia kwasicy metabolicznej, niezależnie od jej przyczyny, doprowadziło do poprawy stanu pacjenta i pozwoliło na dalszą diagnostykę. Skuteczne leczenie objawowe

niejednokrotnie umożliwia przywrócenie homeostazy organizmu. Zapewnia czas niezbędny do ustalenia prawidłowego rozpoznania i rozpoczęcia leczenia, które wyeliminuje podstawową przyczynę choroby.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Bartosz Kozłowski
Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej
10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką
w Bydgoszczy
ul. Powstańców Warszawy 5; 85-681 Bydgoszcz
☎ (+48 52) 378 61 44
✉ bbkzolowski@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Fall P, Szerlip H. Lactic Acidosis: From Sour Milk to Septic Shock. *J Intensive Care Med* 2005;20(5):255-71.
2. Kraut J, Madias N. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014;371:2309-19.
3. Cohen R, Woods H. Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis. Blackwell Scientific Publications; 1976.
4. Cooper D, Higgins A, Nichol A. Lactic acidosis. In: Bersten A, Soni N (red.). *Oh's Intensive Care Manual*. London: Butterworth Heinemann Elsevier; 2014.
5. Stades A, Heikens J, Erkelens D, Holleman F, Hoekstra J. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med* 2004;255:179-87.
6. Kokot F. Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1998.
7. Rogaczewska A, Kobza-Sindlewska K, Krakowiak A, Piekarska-Wijatowska A. Zatrucia alkoholami wśród pacjentów Oddziału Toksykologii Instytutu Medycyny Pracy im. J. Nofera w Łodzi, hospitalizowanych w latach 2007-2012. *Przeegl Lek* 2014;71:479-83.
8. McMartin K, Martin-Amat G, Noker P, Tephly T. Lack of a role for formaldehyde in methanol poisoning in the monkey. *Biochem Pharmacol* 1979;28:645-9.
9. Kruse J. Methanol and ethylene glycol intoxication. *Crit Care Clin* 2012;28:661-711.
10. Hewlett T, McMartin K, Lauro A, Ragan F. Ethylene glycol poisoning. The value of glycolic acid determinations for diagnosis and treatment. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986;24:389-402.
11. Jacobsen D, McMartin K. Methanol and ethylene glycol poisonings: mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986;1:309.
12. Henderson W, Brubacher J. Methanol and ethylene glycol poisoning: a case study and review of current literature. *CJEM* 2002;4:34-40.
13. Misbin R. Phenformin-associated lactic acidosis: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1977;87(5):591-5.
14. Stang M, Wysowski D, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999; 22:925-7.
15. Cryer D, Cholas S, Henry D, Mills D, Stadel B. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. *Diabetes Care* 2005;28(3):539-43.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352 (9131):854-65.
17. Briggs D. Metformin-associated lactic acidosis. *Emerg Nurse* 2014;22:20-5.
18. Vernon C, LeTourneau J. Lactic Acidosis: Recognition, kinetics, and associated prognosis. *Crit Care Clin* 2010;26:255-83.
19. Pearlman BL, Fennes AZ, Emmett M. Metformin-associated lactic acidosis. *Am J Med* 1996;101:109-10.
20. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol* 2002;15:398-402.
21. Gan SC, Barr J, Arieff AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1992;152:2333-6.
22. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin: evidence suggests that it is time to amend the list. *BMJ* 2003;326:4-5.