

COMMENT JE TRAITE ...

par metformine un patient diabétique avec insuffisance rénale modérée

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : De nombreux patients diabétiques de type 2 présentent une insuffisance rénale, en particulier parmi la population âgée. La metformine, antidiabétique oral de première intention, est théoriquement contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale de grade 3-5 (clairance de créatinine < 60 ml/min/1,73 m²), en raison d'un risque d'accumulation du biguanide et de la survenue d'une acidose lactique. Pourtant, de nombreux patients avec un certain degré d'insuffisance rénale sont régulièrement traités par metformine en pratique clinique, apparemment sans problème particulier. Diverses études observationnelles ont même montré que ces patients tiraient un bénéfice clinique de ce traitement, en ce compris une réduction de la mortalité par rapport à des patients non traités par metformine. Aussi, un nombre croissant de cliniciens plaident pour revoir les critères officiels de contre-indication à l'utilisation de la metformine en cas d'insuffisance rénale. Cet article discute de cette problématique et insiste sur les précautions indispensables à prendre en cas de prescription de metformine chez un patient diabétique avec une insuffisance rénale chronique modérée (grade 3) (la metformine restant formellement contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère, de grade 4-5).

MOTS-CLÉS : Acidose lactique - Contre-indication - Diabète de type 2 - Insuffisance rénale chronique - Metformine - Recommandations

HOW I TREAT ... WITH METFORMIN A DIABETIC PATIENT WITH MODERATE RENAL INSUFFICIENCY

Summary : Numerous patients with type 2 diabetes have renal impairment, especially in the elderly population. Metformin, the first choice oral glucose-lowering agent, is classically contraindicated in case of chronic kidney disease of stages 3-5 (creatinine clearance < 60 ml/min/1.73 m²), because of a risk of accumulation of the biguanide that may lead to lactic acidosis. Hence numerous patients with some degree of renal impairment are being treated with metformin in clinical practice, apparently without any harm. In contrast, several observational studies have shown that they may clinically benefit from this therapy, including with a significant reduction of all-cause mortality when compared to patients not receiving metformin. Thus, an increasing number of physicians plea for revisiting the official criteria of contraindication to the use of metformin in case of renal insufficiency. The present paper discusses this controversy and insists upon the mandatory cautions to be taken when using metformin in a diabetic patient with moderate (stage 3) chronic kidney disease (metformin being contraindicated in case of severe renal impairment - stages 4-5).

KEYWORDS : Chronic kidney disease - Contra-indication - Guidelines - Lactic acidosis - Metformin - Renal insufficiency - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

La metformine est actuellement considérée comme le premier choix pharmacologique dans le traitement de l'hyperglycémie du patient avec un diabète de type 2 (DT2), comme discuté dans une vignette clinique déjà publiée dans la revue (1). Cette position privilégiée a été confirmée dans les dernières recommandations conjointes de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2), recommandations qui ont été résumées récemment dans la revue (3). Paradoxalement, il existe de nombreuses contre-indications officielles à l'utilisation de la metformine, en raison d'un risque théorique d'acidose lactique (4). Le respect des contre-indications conduit inévitablement à priver un grand nombre de patients, considérés comme à risque, de ce médicament de premier choix (5). En pratique clinique, de nombreuses études observationnelles ont montré que la metfor-

mine est fréquemment utilisée même chez des patients DT2 qui sont théoriquement à risque et qui ne devraient donc pas recevoir ce type de traitement, en particulier suite à une dysfonction rénale (6, 7). C'est notamment le cas dans la population âgée où une insuffisance rénale chronique (IRC) coexiste fréquemment avec un DT2 (8). Pourtant, même dans ces conditions, force est de reconnaître que l'incidence d'acidose lactique est faible, de telle sorte que ce risque est sans doute souvent surestimé en l'absence de situation aiguë critique (9). Il a même été montré que les patients qui recevaient un traitement par metformine, malgré la présence de contre-indications (dont une IRC modérée), avaient un meilleur pronostic, y compris une réduction de la mortalité de toutes causes, par comparaison aux patients non traités par ce biguanide (10). Aussi, certains n'ont pas hésité à affirmer que respecter scrupuleusement les contre-indications priverait de nombreux patients DT2 d'un médicament qui pourrait leur prodiguer plus de bénéfices que de risques (11). C'est notamment le cas chez les patients présentant une IRC modérée stable (12). Aussi, selon les dernières recommandations de l'ADA-EASD, la metformine pourrait être utilisée chez des patients avec un débit de

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

filtration glomérulaire (eGFR) estimé entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² alors que les notices officielles relatives à ce médicament contre-indiquent encore son utilisation en-dessous d'une valeur seuil de 60 ml/min/1,73 m² (2, 3). Des voix de plus en plus nombreuses se font entendre pour que les notices soient adaptées pour tenir compte des données de la littérature et de la réalité du terrain (13, 14).

Le but de cet article est de discuter la balance bénéfiques/risques de l'utilisation de la metformine chez les patients DT2 avec une IRC stable et d'insister sur les précautions indispensables à respecter si le clinicien, dûment informé, décide de prescrire ce biguanide malgré la présence d'une IRC modérée (stade 3, eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Rappelons que l'IRC légère (grade 2, eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) ne présente pas de problème particulier en cas de prescription de metformine alors que l'IRC sévère à terminale (stades 4-5, soit une eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) reste une contre-indication absolue à l'utilisation de metformine (fig. 1).

EVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE ET DU STADE D'INSUFFISANCE

La fonction rénale est classiquement appréciée par le débit de filtration glomérulaire qui peut être estimé par la clairance de la créatinine en utilisant la formule de Cockcroft-Gault (15, 16). Cependant cette formule peut être biaisée, avec le poids corporel et l'âge comme facteurs confondants, ce qui peut conduire à une surestimation du débit de filtration glomérulaire chez les sujets en surpoids ou obèses ou encore à une sous-estimation chez les personnes âgées, deux situations fréquemment rencontrées chez les patients DT2 (16). Actuellement, la formule MDRD («Modification of Diet in Renal Disease»), moins sensible à ces facteurs de confusion, a la préférence pour estimer le débit de filtration glomérulaire, bien qu'elle sous-estime l'eGFR chez les patients avec une valeur > 60 ml/min/1,73 m² de surface corporelle et qu'elle ne soit pas validée dans toutes les populations (16, 17). De nouvelles formules ont été récemment proposées par les néphrologues (CKD-EPI, ...), mais elles ne sont pas encore d'utilisation courante en pratique clinique par les diabétologues (15, 17).

L'IRC est divisée en 5 stades selon la sévérité de l'atteinte fonctionnelle (tableau I). Le présent article concerne l'utilisation de la metformine chez les patients DT2 au stade d'IRC modérée, soit de grade 3 avec ses deux sous-divisions, à

savoir le stade 3a (eGFR 45-60 ml/min/1,73 m²) et le stade 3b (eGFR 30-45 ml/min/1,73 m²). La proportion de patients DT2 avec ce niveau de sévérité d'IRC est relativement importante, de l'ordre de 20 %, et augmente avec la présence d'une hypertension artérielle de longue date et, bien évidemment, avec l'âge (17). Il s'agit donc d'un problème qui est loin d'être marginal en pratique clinique.

PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIE DE LA METFORMINE

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la metformine sont bien connues (18, 19). Le biguanide est absorbé par l'intestin grêle et est excrété inchangé dans les urines. Comme la clairance rénale et la clairance totale apparente de la metformine diminuent de façon approximativement proportionnelle avec la réduction de la eGFR, la posologie de la metformine doit être ajustée en fonction de la diminution de la clairance de créatinine. Il faut cependant reconnaître qu'il existe relativement peu de données pharmacocinétiques disponibles concernant la metformine chez les patients DT2 avec des degrés variables d'IRC (20).

En cas d'insuffisance rénale, la metformine peut s'accumuler et atteindre des taux plasmatiques capables de bloquer la gluconéogenèse, la voie biochimique qui métabolise l'acide lactique dans le foie (fig. 2) (9). La plupart des cas cliniques rapportés faisant état d'acidose lactique sévère concernent des patients qui présentaient une insuffisance rénale relativement sévère, soit présente mais méconnue, soit d'installation récente en raison d'un cumul de facteurs intercurrents (21). Il n'est, dès lors, pas toujours aisé de déterminer quelle est la contribution causale réelle de l'insuffisance rénale à l'acidose lactique mise en évidence (4).

TABLEAU I. DIFFÉRENTS STADES D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (IRC) EN FONCTION DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (eGFR) ESTIMÉ PAR LA FORMULE MDRD («MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE»)

Stade	Description	MDRD (ml/min/1,73 m ²)
1	Pas d'IRC	≥90
2	IRC légère	60-89
3a	IRC modérée	45-59
3b	IRC modérée	30-44
4	IRC sévère	15-29
5	IRC terminale	< 15 (ou dialyse)

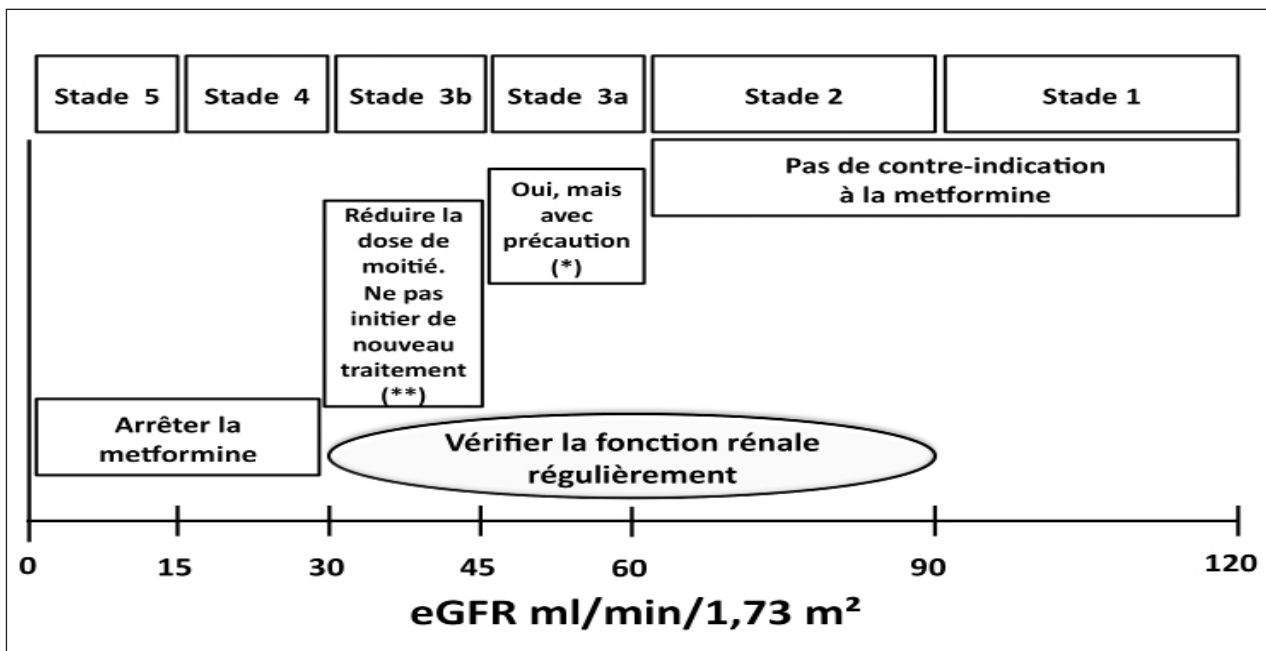


Figure 1. Règles générales d'utilisation de la metformine en fonction du stade de l'insuffisance rénale. (*) Précautions à prendre au stade 3a : voir tableau III. (**) Précautions à prendre au stade 3b : voir tableau IV.

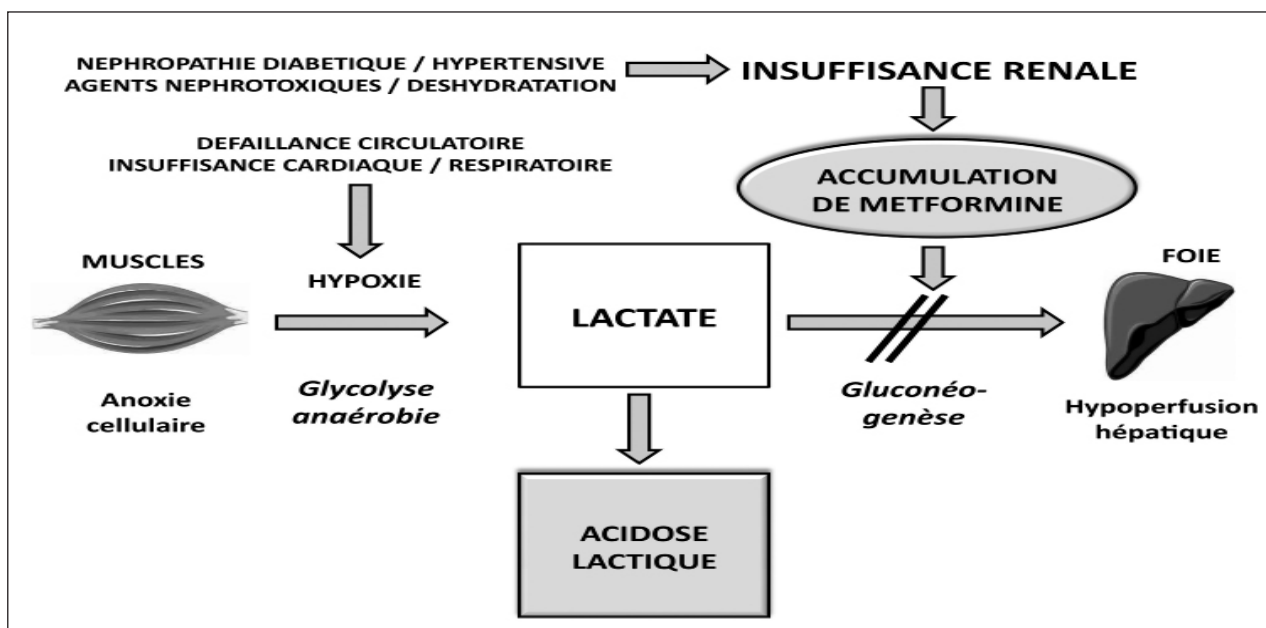


Figure 2. Rôle de l'insuffisance rénale dans la survenue d'une acidose lactique lors d'un traitement par metformine, généralement favorisée par d'autres circonstances entraînant une hypoxie et/ou une hypoperfusion hépatique.

CONTROVERSE À PROPOS DE L'UTILISATION DE LA METFORMINE EN PRÉSENCE D'UNE IRC

Classiquement, la metformine est contre-indiquée chez les patients avec des eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Pourtant, les observations de terrain montrent que la metformine est souvent utilisée dans cette population sans problème

particulier (6, 7). Des études récentes ont montré que les patients avec une eGFR entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² traités par metformine ont un risque relatif de mortalité significativement diminué par rapport aux patients non traités par le biguanide (tableau II) (10, 22). La protection ne paraît pas très différente de celle observée chez les patients avec une eGFR > 60 ml/min/1,73 m² avec une étude montrant une

TABLEAU II. ÉTUDES OBSERVATIONNELLES COMPARANT LA MORTALITÉ DE TOUTE CAUSE CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR METFORMINE, PAR RAPPORT À DES PATIENTS NON TRAITÉS PAR METFORMINE, CLASSÉS SELON LEUR FONCTION RÉNALE ESTIMÉE PAR LA FILTRATION GLOMÉRULAIRE (eGFR).
HR : HASARD RATIO. IC 95% : INTERVALLE DE CFIANCE À 95%.

	eGFR ml/min/1,73 m ²	Metformine versus autre hypoglycémiant n versus n	HR	IC 95%
Roussel et al 2010 (10)	> 60	4.442 vs 6.326	0,89	0,71-1,11
	30-60	1.572 vs 3.388	0,64	0,48-0,86
Ekström et al 2012 (22)	> 60	28.015 vs 31.614	0,87	0,81-0,94
	45-60	4.079 vs 6.176	0,87	0,77-0,99
	30-45	715 vs 2.152	1,02	0,84-1,24

protection un peu moins importante (22) et une autre, au contraire, montrant même une protection relative supérieure (10).

Il ne faut pas occulter les risques associés aux autres médicaments hypoglycémiant chez les personnes avec IRC, comme les hypoglycémies, parfois sévères, avec les sulfamides/glinides (23) ou encore les oedèmes, l'insuffisance cardiaque et les fractures avec les thiazolidinediones (pioglitazone) (24, 25). Aussi, certains n'ont pas hésité à proclamer que la metformine était peut-être l'antidiabétique oral le plus sûr en présence d'une IRC stable (12).

Néanmoins, même si la metformine paraît d'utilisation relativement sûre en cas d'IRC stable (12), il ne faut pas négliger toutes les circonstances susceptibles d'entraîner une défaillance, plus ou moins rapide, de la fonction rénale chez des patients fragilisés, avec alors un risque accru d'acidose lactique comme décrit dans une série de cas rapportés dans la littérature (9, 21). En ce qui concerne la problématique de la réalisation d'un examen d'imagerie médicale avec produit de contraste potentiellement néphrotoxique chez un patient traité par metformine, force est de constater que les recommandations sont assez hétérogènes (26). Néanmoins, la règle d'arrêter la metformine 2-3 jours avant l'examen ne paraît guère justifiée d'un point de vue pharmacocinétique et complique inutilement l'organisation pratique. Si la fonction rénale est connue pour être significativement altérée (<60 ml/min/1,73 m²), il est, de fait, prudent d'arrêter la metformine 48 heures avant l'examen. Par contre, si la fonction rénale est normale (majorité des patients), le traitement peut être stoppé seulement le jour de l'examen. Dans les deux cas de figure, le traitement sera repris 48 heures plus tard, après s'être assuré de la bonne tolérance néphrologique.

Des précautions d'usage quant à l'utilisation de la metformine sont indispensables et sont

TABLEAU III. RECOMMANDATIONS EN CAS D'UTILISATION DE LA METFORMINE CHEZ UN PATIENT DIABÉTIQUE AVEC UNE INSUFFISANCE RÉNALE MODÉRÉE DE GRADE 3A (DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE ESTIMÉ OU eGFR ENTRE 45 ET 60 ML/MIN/1,73 M²)

- Poursuite du traitement si efficace et bien toléré
- Maintien prudent de la même posologie de metformine
- Surveillance régulière de la créatininémie (tous les 3-6 mois)
- Evitement de tout médicament néphrotoxique
- Arrêt de la metformine si événement aigu ou déshydratation
- Réduire la posologie de moitié si la eGFR descend sous 45 ml/min/1,73 m²
- Possibilité d'initier un nouveau traitement par metformine après évaluation individuelle du rapport bénéfices/risques

rappelées dans les deux scénarios suivants, l'un concernant l'IRC modérée de grade 3a, l'autre l'IRC modérée de grade 3b.

UTILISATION DE LA METFORMINE EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE MODÉRÉE DE STADE 3A (tableau III)

Selon le dernier «position statement» de l'ADA et de l'EASD (2, 3) et en accord avec les recommandations de NICE («National Institute for Health and Clinical Excellence») (27), le traitement par metformine peut être poursuivi à la même posologie en cas d'eGFR comprise entre 45 et 60 ml/min/1,73 m², si le traitement s'avère efficace et bien toléré. Il convient cependant de renforcer la surveillance de la fonction rénale en mesurant la créatininémie tous les 3 à 6 mois et de réduire la posologie de moitié si la clairance de la créatinine descend en dessous de 45 ml/min/1,73 m². Les médicaments néphrotoxiques, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, doivent être évités, dans toute la mesure du possible. Il est important d'interrompre le traitement par metformine en cas d'événement aigu ou de déshydratation susceptible de déstabiliser, de façon critique, la fonction rénale (9, 21).

TABLEAU IV. RECOMMANDATIONS EN CAS D'UTILISATION DE LA METFORMINE CHEZ UN PATIENT DIABÉTIQUE AVEC UNE INSUFFISANCE RÉNALE MODÉRÉE DE GRADE 3B (DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRAIRE ESTIMÉ OU eGFR ENTRE 30 ET 45 ml/min/1,73 m²)

- Précaution supplémentaire dans le suivi clinique et biologique
- Réduire la posologie de metformine de moitié
- Surveillance régulière de la créatininémie (tous les 3 mois)
- Évitements de tout médicament néphrotoxique
- Arrêt de la metformine si événement aigu ou déshydratation
- Arrêt de la metformine si la eGFR descend sous 30 ml/min/1,73 m²
- Ne pas initier un nouveau traitement par metformine

Chez les patients avec une eGFR comprise entre 45 et 60 ml/min/1,73 m², il est encore possible d'initier un nouveau traitement par metformine à condition que l'état d'IRC soit relativement stable et après avoir évalué individuellement le rapport bénéfices/risques du patient.

UTILISATION DE LA METFORMINE EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE MODÉRÉE DE STADE 3B (tableau IV)

En cas d'eGFR comprise entre 30 et 45 ml/min/1,73 m² (IRC de stade 3b), les précautions d'emploi de la metformine doivent être renforcées davantage, en assurant un suivi clinique et biologique plus strict. Par prudence au vu des propriétés pharmacocinétiques de la molécule, il est recommandé de réduire la posologie de moitié (2, 28). L'expérience clinique montre cependant que pareil ajustement posologique est rarement effectué en pratique clinique (29). Il convient, en outre, de renforcer le contrôle de la fonction rénale, avec une mesure de la créatininémie tous les 3 mois, voire davantage lors de la survenue de tout événement susceptible de contribuer à une détérioration plus rapide de la situation néphrologique. En cas de doute (prise intempestive de médicament néphrotoxique, déshydratation, ...), il est préférable d'interrompre le traitement par metformine, au moins momentanément. L'arrêt de la metformine sera définitif si la clairance de la créatinine descend durablement sous 30 ml/min/1,73m². Enfin, chez les patients avec une IRC de grade 3b, il est recommandé de ne pas initier un nouveau traitement par metformine car le rapport bénéfices/risques est, très probablement, peu favorable chez ces personnes caractérisées par une grande fragilité (2, 28).

CONCLUSION

La metformine est l'agent antidiabétique oral de premier choix pour le traitement du DT2 dans toutes les recommandations récentes. Ce biguanide est éliminé par voie rénale et il existe un risque théorique d'accumulation et d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale. Néanmoins, ce risque reste limité dans l'IRC stable, en l'absence de phénomène aigu intercurrent. Par ailleurs, la réalité de terrain montre que la metformine est largement utilisée chez des patients avec IRC modérée sans problème particulier. De plus, plusieurs études observationnelles ont montré que ces patients tirent bénéfice d'un tel traitement, y compris en termes de mortalité. Dès lors, il apparaît que la metformine peut être utilisée chez le patient avec une IRC de stade 3, à condition de respecter quelques règles élémentaires de prudence rappelées dans cet article à l'intention du praticien. Il est souhaitable que les notices de la metformine soient adaptées de façon à ce que les médecins puissent prescrire ce médicament remarquable en accord avec les recommandations actualisées récemment, sans être en porte-à-faux avec les règles officielles de prescription.

BIBLIOGRAPHIE

1. De Flines J, Radermecker RP, Jandrain BJ, et al.— La vignette thérapeutique de l'étudiant. Optimisation du traitement pharmacologique chez un patient avec un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 109-114.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.— 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**, 1577-1596.
3. Scheen AJ, Mathieu C.— Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 623-631.
4. Lalau JD.— Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf*, 2010, **33**, 727-740.
5. Scheen AJ, Paquot N.— Metformin revisited : a critical review of the benefit/risk balance in "at risk" patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2013, in press.
6. Sulkin TV, Bosman DK, Krentz AJ.— Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 1997, **20**, 925-928.
7. 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.
8. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD : 2012 Update. *Am J Kidney Dis*, 2012, **60**, 850-886

9. Scheen AJ.— Metformin and lactic acidosis. *Acta Clin Belg*, 2011, **66**, 329-331.
10. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al.— Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*, 2010, **170**, 1892-1899.
11. Holstein A, Stumvoll M.— Contraindications can damage your health--is metformin a case in point? *Diabetologia*, 2005, **48**, 2454-2459.
12. Nye HJ, Herrington WG.— Metformin : the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract*, 2011, **118**, c380-383.
13. Pilmore HL.— Review : metformin : potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*, 2010, **15**, 412-418.
14. del Pozo-Fernandez C, Pardo-Ruiz C, Sanchez-Botella C, et al.— Discrepancies among consensus documents, guidelines, clinical practice and the legal framework for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients. *Nefrologia*, 2012, **32**, 367-373.
15. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, **39**, S1-266.
16. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, et al.— Détection et estimation du niveau de la maladie rénale chronique. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 73-78.
17. Detournay B, Simon D, Guillausseau PJ, et al.— Chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in France: prevalence, influence of glycaemic control and implications for the pharmacological management of diabetes. *Diabetes Metab*, 2012, **38**, 102-112.
18. Scheen AJ.— Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*, 1996, **30**, 359-371.
19. Graham GG, Punt J, Arora M, et al.— Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*, 2011, **50**, 81-98.
20. Sambol NC, Chiang J, Lin ET, et al.— Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol*, 1995, **35**, 1094-1102.
21. Legrand D, Scheen AJ.— Cumul de facteurs de risque et interactions médicamenteuses aboutissant à une acidose lactique sévère. *Thérapie*, 2008, **63**, 69-70.
22. Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, et al.— Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ open*, 2012, **2**, doi:pii: e001076. 10.1136/bmjopen-2012-001076.
23. Scheen AJ.— Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 352-356.
24. Scheen AJ.— Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, in press.
25. Scheen AJ.— Utilisation des antidiabétiques oraux en cas d'insuffisance rénale. *Rev Med Suisse*, 2012, **8**, 1614-1620.
26. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C.— 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**, 261-269.
27. NICE.— Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes : NICE Clinical Guideline 87 : National Institute for Health and Clinical Excellence. 2009. www.nice.org.uk/nicemedia/.../CG87NICEGuidelines...
28. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE.— Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*, 2011, **34**, 1431-1437.
29. Meyers JL, Candrilli SD, Kovacs B.— Type 2 diabetes mellitus and renal impairment in a large outpatient electronic medical records database: rates of diagnosis and antihyperglycemic medication dose adjustment. *Postgrad Med*, 2011, **123**, 133-143.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Belgique.