

Metforminasszociált laktácidózis krónikus vesebetegnél

BÉRES Kornélia, LADÁNYI Erzsébet

TritonLife Nefrológiai Központ, Miskolc

ÖSSZEFOGLALÁS – A laktátacidózis a metabolikus acidózis egyik ritka típusa, amely során a szervezetben kóros mennyiségben szaporodik fel a laktát, vagyis a tejsav. Csökkent folyadékbevitel, akut hasmenés, hányás, láz esetén dehidráció alakulhat ki, amely a metformint szedő betegeknél fokozza a tejsavacidózis kialakulásának veszélyét. Laktátacidózis fokozott kockázatával kell számolni emellett a veseműködés heveny romlásakor, szív-, máj- és légzőszervi megbetegedés esetén vagy szepszis kialakulásánál. Az általunk bemutatott beteg esete is rámutat a metforminnal történő kezelés potenciális kockázatára, és a megfelelő körülményekkel való alkalmazásának fontosságára.

Levelező szerző:

Dr. Ladányi Erzsébet,
TritonLife Nefrológiai Központ;
3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76.
E-mail: erzsebet.ladanyi@tldializis.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.28.016>

Hypertonia és Nephrologia
2024;28(3):142-144.

Kulcsszavak: metformin, laktátacidózis, veseelégtelenség, hemodialízis

Metformin-associated lactic acidosis in our patient with chronic kidney disease

Béres K, Ladányi E.

Summary – Lactic acidosis is a rare type of metabolic acidosis, in which the body accumulates abnormal amounts of lactate, or lactic acid. Dehydration may develop in patients with reduced fluid intake, acute diarrhoea, vomiting and fever, which increases the risk of developing lactic acidosis in patients taking metformin. In addition, there is an increased risk of lactic acidosis in cases of acute renal impairment, cardiac, hepatic and respiratory disease or sepsis. The case of the patient presented by us also highlights the risk of treatment with metformin, with appropriate caution.

Keywords: metformin, lactate acidosis, renal failure, haemodialysis

Bevezetés

A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél az egyik leggyakrabban alkalmazott orális antidiabetikum a metformin, amelynek adása során ritka, de az egyik legsúlyosabb szövődmény lehet a laktátacidózis. Metformin adása mellett a laktátacidózis kialakulására hajlamosító tényezők az időskor, a krónikus vesebetegség, hypoxaemia kapcsán kialakuló heveny veseelégtelenség, mint például különböző sokkos állapotok, septicaemia, pangásos szívelégtelenség. A metformin felírásakor a potenciális veszélyforrások megfelelő mérlegelése alapvető fontosságú. Amennyiben laktátacidózis alakul ki, úgy a súlyos kórkép időben történő felismerése és sürgős, adekvát kezelése életmentő lehet.

Esetbemutató

A 78 éves férfi beteg kórelőzményében hypertonia, 2-es típusú diabetes mellitus, hyperurikaemia, lezajlott cerebrovascularis laesio (CVL), jobb-Tawara-szár-blokk (JTSZB) szerepelt. Ezek mellett III/A krónikus vesebetegségben (CKD) szenvedett (eGFR 51 ml/min/1,73 m²). Cukorbetegség miatt 2x850 mg metformint szedett. Aktuálisan a beteget sürgősségi osztályon vizsgálták egy hete tartó gyengeség, étvágytalanság, szédülés,

hányás, egy alkalommal jelentkező vizes hasmenés, bizonytalan hasi panaszok, pár napja tartó megkevesbedett vizeletürítés miatt. Laboratóriumi leleteiben: 3 ml/min/1,73 m² eGFR, 27,6 mmol/l szérumban karbamid-nitrogén, 1333 μmol/l szérumban kreatinin-szint, hyperkalaemia (K 6,4 mmol/l), mérsékelt emelkedett májfunkciós értékek (83 U/l GOT, 251 U/l GPT, 681 U/l GGT, 865 U/l ALP), 45,01 mg/l CRP, 12 g/dl hemoglobin, 125 G/l thrombocyta. A metformin szérumszintjének mérésére nem volt lehetőség.

Vérgázértékekben súlyos laktatacidózis mutatkozott (pH 7,01, laktát 9,5 mmol/l, bikarbonát nem volt mérhető).

A sürgősségi osztályon parenteralis folyadékpótlást kezdték, ekkor még kielégítő vérnyomásértékek mellett. A hasi ultrahangvizsgálat során normális méretű veséket írtak le, mindkét vesében degeneratív cisztákkal, veseüregrendszeri tágulat, epehólyag-kövesség, epeúti tágulat nélkül. Intenzív osztály abszolút helyhiány miatt a beteget nem tudta fogadni, nefrológiai osztályunkra vettük át. Átvételkor a beteg hypotóniás volt (60/40 Hgmm), tudata beszűkülte, érdemi kontaktusba nem volt vonható. Astrup-értékek: pH 7,35, BE –12,3 mmol/l, szérumkálium 2,8 mmol/l, nátrium 133 mmol/l. Parenteralisan káliummentes kristalloid folyadékpótlást, keringéstámogatást indítottunk, nátrium-bikarbonát infúziót és empirikusan ceftriaxont kezdtünk. A megkezdett terápia mel-

lett a beteg tudata hozzáférhetővé vált és vérnyomása egy órán belül javult, hasi panasza nem volt, de anuriás maradt. Akut centrális nagyvénakanül-implantációt követően sürgős hemodialízis- (HD-) kezelést végeztünk, amelynek során zéró ultrafiltráció mellett további folyadékot pótolunk. HD-kezelést követő vérgázeredmények: pH 7,2, BE $-18,5$ mmol/l, kálium $4,52$ mmol/l, laktát 4 mmol/l. A beteg ekkor még további keringéstámogatást és folyadékpótlást igényelt, illetve továbbra is fennálló anuria miatt a vesepótló kezelését is folytattuk. A hospitalizáció második napjától keringéstámogatásra már a beteg nem szorult, negyedik napján a szérumlaktátszint normalizálódott (1. ábra), parenteralis folyadékpótlás felfüggesztető volt, önállóan, per os jól fogyasztott.

Bennfekvése 12. napján diuresise megindult, azotaemiája csökkent, 15. napon HD-kezelését felfüggesztettük, centrális vénakanüljét eltávolítottuk. Bennfekvése alatt állapotát átmeneti vérvezelés, illetve húgyúti infekció, obstrukciós légúti tünetek komplikálták, amelyek gyógyszeres terápia mellett rendeződtek. A mélyülő thrombocytopenia (45 G/l) átmeneti szteroidkezelésre normalizálódott (thrombocytá 190 G/l). Anaemia (Hgb $7,0$ g/dl) miatt 1 E választott wt.-koncentrátummal transzfúziót adtunk, anaemia hátterében okkult gastrointestinalis vérzés nem volt igazolható. Anaemizálódás, thrombocytopenia, kis fokban emelkedett LDH (820 U/l), macroproteinuria (p/k 263 mg/mmól), haematuria miatt egyéb okok kizárására végzett fragmentocytá-, myeloperoxidáz- és proteináz-3-antitest-meghatározás negatív eredménnyel járt. Osztályunkon a beteg cukorbetegsége diétával egyensúlyban volt, antidiabetikus gyógyszeres terápiát aktuálisan nem igényelt. Hazabocsátáskor laboratóriumi leletekben 361 μ mol/l szérumkreatinin, $10,3$ mmol/l szérumkarbamid, 13 ml/min/ $1,73$ m² eGFR-értékek, májfunkciós paraméterek közel normálisak voltak. Nefrológiai ambulanciánkon a beteget gondozásba vettük, három hónap múlva a laboratóriumi kontroll során azotaemia további javulást mutatott, 165 μ mol/l szérumkreatinin, $7,1$ mmol/l szérumkarbamid, 34 ml/min/ $1,73$ m² eGFR, $12,0$ g/dl hemog-

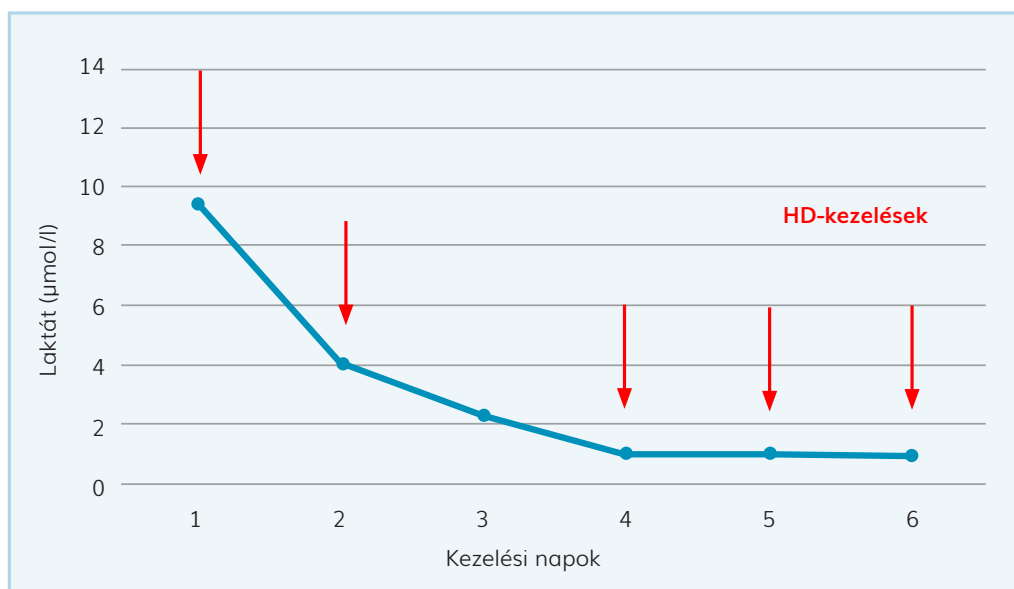
lobin, 178 G/l thrombocytá, $6,0$ mmol/l vércukor, vizeletüledékében látóterenként $4-6$ fehérvérsejt, vizelet protein/kreatinin $39,9$ mg/mmól volt. A parenteralis eredetű heveny anuriás veseelégtelenség hátterében bakteriális infekció, intravasalis folyadékhiány állt, amelynek következtében a metforminszedő betegnél laktacidózis alakult ki.

A betegnél történt egyes laboratóriumi vizsgálatok eredményei az 1. táblázatban láthatók.

Megbeszélés

A metformin a biguanidok csoportjába tartozik, amelyet a 2-es típusú cukorbetegség első vonalbeli terápiájaként alkalmazunk. A metforminkészítmények biohasznosulása $50-60\%$ körül van, körülbelül két órával a bevétele után éri el a maximális plazmakoncentrációját, felezési ideje $2,5-4,9$ óra körül van (1). Hepaticusan nem metabolizálódik és a biológiailag hozzáférhető része szinte teljes egészében a vizelettel eliminálódik, eltávolítása a glomerularis filtráció mértékétől függ. A metforminadás ellenjavallatai közé tartozik a súlyos veseelégtelenség (eGFR <30 ml/min), dehidráció, súlyos infekció, májbetegség, akut szívelégtelenség, szöveti hypoxiával járó állapotok, intravénás kontrasztanyagok 48 órán belüli alkalmazása. A metforminnal toxicitásnak a jelei lehetnek a gastrointestinalis diszfunkció, a tudatállapot megváltozása, hypotensio, hypothermia, tachypnoe (2, 3). A tejsavacidózis a metformintoxicitás egy ritka, de jól ismert következménye, amely magas mortalitással járhat (2, 4). Emelkedett laktátszint (>5 mmol/l) okozta magas anionrésszel járó metabolikus acidózis (pH $\leq 7,35$) esetén beszélünk laktacidózisról (5). A metforminkezelés nem feltétlenül indukál metforminfelhalmozódást, mint ahogy a metforminfelhalmozódás sem feltétlenül indukál magas szérumlaktátszintet (6). A metforminasszociált laktacidózis becsült előfordulási gyakorisága 6 eset/ $100\,000$ betegév (7). A metformin plazmakoncentrációja és a kreatinin-, pH- és laktátszintek közötti összefüggés úgy tűnik, hogy a metformin hatásmechanizmusához (a mitokondriális légzési lánc I.

1. ábra. A laktátszint alakulása



1. táblázat. Laboratóriumi értékek változásai

Laboratóriumi értékek	Kezelési napok						Ambuláns kontrollvizsgálat
	1.	2.	3.	8.	12.	22.	81. nap
pH	6,81	7,27	7,37	7,35			
Szérumlaktátszint (mmol/l)	9,5	4,0	2,3	<1,0			
BE (mmol/l)	-28,3	-15,9	-3,6	0,5			
Hgb (g/dl)	12,0	10,2	9,4	7,6	7,8	7,4	12,0
Thrombocyta (G/l)	125	91	78	51	80	275	178
Kreatinin (μmol/l)	1333	816	595	576	603	361	165
KN (mmol/l)	27,6	22	18,7	14,7	17,6	10,3	7,1
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	3	5	7	7	7	13	34
K (mmol/l)	6,4	5,1	4,6	3,5	3,5	4,0	4,9
LDH (U/l)		652	820	740	614		
CRP (mg/l)	45,01	117,1	115,6	198	90,5	87	3,4

komplexének gátlása) és a gyógyszer kinetikai tulajdonságaihoz (nagy eloszlási térfogat és alacsony fehérjekötődés) kapcsolódik (8). A tejsavszint-növekedés a laktáttútermelésnek vagy a máj alulhasznosításának következménye (9). A tejsavacidózis elégtelen oxigénszállítással összefüggő okokra (A típusú tejsavacidózis) és egyéb, az oxigénszállítással nem összefüggő túlzott laktátképződéssel, az oxigénfelhasználás és a laktátmetabolizmus károsodásával összefüggő okokra (B típusú tejsavacidózis) oszthatók (10). A metformin okozta laktátacidózis leggyakrabban B típusú. Ahogyan a betegünk-nél is észleltük, a csökkent renális clearance-hez vezető heveny kórállapotok leggyakrabban többszörösök, amelyek a metformin felhalmozódásához vezethetnek és tejsavacidózist okozhatnak. Leggyakrabban az alapbetegség folyamatának súlyossága határozza meg a betegség prognózisát. A korai halálozás nem korrelál a metformin- vagy a laktátszinttel, de az egyidejűleg fennálló alapbetegségek súlyosságával igen (8). Az intermittáló hemodialízis és a folyamatos venovenosus hemodialízis-kezelés hatékony módszer a metformintoxicitás kezelésére és a metabolikus rendellenességek korrigálására (4, 11). A gyógyszer dializálható, de lipofil tulajdonsága, illetve fokozott szöveti kötődése, nagy eloszlási térfogata miatt „rebound” hatással kell számolni (12). Metformintoxikáció gyanúja esetén a gyógyszer adását azonnal fel kell függeszteni és a beteget megfelelő szintű egészségügyi ellátóhelyre kell irányítani.

Összefoglalás

Esetünk bemutatásával szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy fennálló veseelégtelenségben a metformin adása interkurrens betegségek esetén a megszokottnál jóval nagyobb körültekintést igényel. A metformin szedése bizonyos klinikai helyzetekben fokozott óvatosságot igényel, mivel folyadékhiányos állapotok, gyulladásos folyamatok esetén ritkán laktátacidózis kialakulásához vezethet, főleg idősebb korban, amely életveszélyes állapotot eredményezhet, gyakran fatális kimenettel. A kezelés leggyakrabban intenzív osztályon zajlik. A mi esetünk-nél átmeneti vesepótló kezeléssel, nefrológiai

osztályon sikerült a beteg állapotát rendezni és a beteg azóta is gondozásunkban szerepel.

Irodalom

- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 334 (1996):574-9
<https://doi.org/10.1056/NEJM199602293340906>
- Plumb B, Parker A, Wong P. Feeling blue with metformin-associated lactic acidosis. BMJ Case Rep 2013.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2013-008855>
- Correia CS, Bronander KA. Metformin-associated lactic acidosis masquerading as ischemic bowel. Am J Med 2012;125(5):e9.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.11.012>
- Nguyen HL, Concepcion L. Metformin intoxication requiring dialysis. Hemodial Int 2011;15(Suppl1):S68-71.
<https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2011.00605.x>
- DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Metabolism 2016;65(2):20-9. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.014>
- Lalau JD, Kajbaff F, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. Diabetes Obes Metab 2017;19(11):1502-12.
<https://doi.org/10.1111/dom.12974>
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010. p. CD002967(4).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002967.pub3>
- Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Lonati D, Protti A, Papa P, Rognoni C, Valli A, Rocchi L, Rolandi L, Manzo L, Locatelli CA. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. Clin Toxicol (Phila) 2014;52(2):129-35.
<https://doi.org/10.3109/15563650.2013.860985>
- Britton Blough, Amber Moreland, Adan Mor, Jr. Metformin-induced lactic acidosis with emphasis on the anion gap. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2015;28(1):31-3.
<https://doi.org/10.1080/08998280.2015.11929178>
- Weisberg LS. Lactic Acidosis in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. Clin J Am Soc Nephrol 2015;7;10(8):1476-83.
<https://doi.org/10.2215/CJN.10871014>
- Ayoub P, Héту PO, Cormier M, Benoit A, Palumbo A, Dubé MC, Gosselin S, Ghannoum M. Toxicokinetics of Metformin During Hemodialysis. Kidney Int Rep 2017;2(4):759-62.
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.02.017>
- Pearlman BL, Fenves AZ, Emmett M. Metformin-associated lactic acidosis. Am J Med 1996;101(1):109-10.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)89422-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)89422-3)