
Metforminassosiert laktacidose – pasienteksempel og litteraturgjennomgang

KLINIKK OG FORSKNING

KRISTIAN LØVÅS*

DAG JONE FADNES*

ASTRID DALE

Medisinsk avdeling
Sentralsjukehuset i Sogn og Fjordane
6800 Førde

* Nåværende adresse:

Kristian Løvås, Medisinsk avdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen
Dag Jone Fadnes
Garnisonen i Porsanger
9700 Lakselv

Bruken av metformin i behandlingen av diabetes mellitus type 2 er økende. Medikamentet har gunstige metabolske virkninger og er trygt å bruke dersom det tas hensyn til kontraindikasjonene, især nyresvikt.

Vi presenterer en pasient med sannsynlig metforminassosiert laktacidose, for å minne om en potensielt livstruende bivirkning. Samtidig refereres litteratur om forekomst og risiko, prognose og behandling av tilstanden. Vår pasient var en 72 år gammel kvinne med diabetes mellitus type 2 behandlet med metformin. Hun ble innlagt med akutt nyresvikt, alvorlig metabolsk acidose og sirkulasjonssvikt. Behandling med bikarbonat og vasopressorer bedret ikke situasjonen, og først etter hemodialyse ble tilstanden stabil.

Metforminassosiert laktacidose er viktig å tenke på ved acidose av uklar årsak hos diabetikere. Rask dialysebehandling kan være avgjørende for utfallet.

Metformin (Glucophage, Metformin) er et antidiabetikum av biguanidgruppen, og det har tidligere vært grundig omtalt i Tidsskriftet (1 – 3). Tidligere var flere biguanider i bruk, men disse ble trukket tilbake fra markedet etter at det ble kjent en assosiasjon til alvorlig laktacidose. Metformin har vært tilgjengelig helt siden stoffet ble introdusert i 1950-årene, men bruken har i lange perioder vært liten. I løpet av siste tiår har metformin fått en renessanse, trolig på grunn av dokumentert virkning på metabolsk regulering (2, 4, 5), kliniske endepunkter (6) og økende forekomst av type 2-diabetes i befolkningen. I Norge er fortsatt glibenklamid det klart mest brukte perorale antidiabetikum, mens metformin har hatt størst økning i forbruk de siste fem år (tab 1) (7).

Tabell

Tabell 1 Bruk av perorale antidiabetika i Norge 1994 – 98 (Norsk Medisinaldepot) (salg angitt i definerte døgndoser (DDD) per 1 000 innbyggere per døgn)

	1994	1995	1996	1997	1998
Metformin (2 g)	0,64	0,80	1,04	1,32	1,76
Glibenklamid (7 g)	4,8	4,8	4,9	4,9	4,6
Klorpropamid (0,375 g)	0,09	0,07	0,06	0,05	0,05
Glipizid (10 mg)	1,2	1,4	1,6	1,8	1,9
Glimepirid (2 mg)				0,04	0,94
Akarbose (0,3 g)		0,06	0,32	0,38	0,43

Pasienten. 72 år gammel kvinne med kjent hjertesvikt og 20-årig sykehistorie med angivelig velregulert diabetes mellitus type 2. Hun ble innlagt i medisinsk avdeling etter ett døgn sykehistorie med oppkast, diaré, redusert allmenntilstand og hypoglykemi. Anamnestiske opplysninger utover dette manglet. Av fast medikasjon brukte hun Lasix 90 mg + 30 mg, Daonil 7,0 mg + 3,5 mg og Glucophage 1 g · 3.

Ved innkomst var pasienten bevisst, men somnolent og gjorde bare delvis rede for seg. Hun angav at hun var blitt blind. Hun hyperventilerte med respirasjonsfrekvens 44/min. Blodtrykk 90/50 mm Hg, puls 50/min, regelmessig. Temperatur 35,4 °C. Supplerende undersøkelser viste pH 6,84, *p* CO₂ (a) 1,87 kPa, *p* O₂ (a) 11,74 kPa, standard bikarbonat 2,3 mmol/l, BE – 28,4, aniongap 42,5 og s-kreatinin 641 mmol/l. S-glukose 2,8 mmol/l. Normal s-kalium og s-natrium.

Tilstanden ble oppfattet som akutt nyresvikt og sannsynlig metforminassosiert laktacidose. Pasienten ble overflyttet intensivavdeling og ble der bradykard med hjertefrekvens 30/min. Egenrespirasjonen ble svakere, oksygenmetningen

falt og hun fikk behov for assistert ventilasjon. Hun fikk atropin intravenøst, men utviklet asystoli. Det ble startet hjertekompresjon, og hun fikk tilbake sin sinusbradykardi. I påvente av isoprenalindrypp ble det gitt ekstern pacemakerbehandling. Pasienten fikk så akseptabel sinusrytme, ble intubert og tilkoblet respirator, men var avhengig av pressoraminer og holdt da et systolisk blodtrykk på rundt 100 mm Hg.

Til tross for behandling med 4 250 ml Tribonat første døgn, steg pH kun til 6,9. Pasienten hadde første døgn vedvarende anuri, og dialyse ble startet. pH-nivået ble raskt normalisert og forble normalt. Etter tre timer daglig dialyse i 11 døgn kom diuresen i gang, da med s-kreatininverdier rundt 300 mmol/l, samtidig som det ble gitt store doser slyngediuretika.

Hun utviklet i forløpet pneumoni, som ble antibiotikabehandlet. Visustapet, som etter hvert ble bedre, ble oppfattet som en kombinasjon av diabetisk og iskemisk retinopati.

Etter 16 respiratordøgn våknet pasienten til, ble ekstubert og gradvis mobilisert før hun ble overflyttet sengepost, uten klare sekveler. Pasienten døde uventet på sengepost etter fem døgn. Obduksjon ble ikke utført.

Patofysiologi

Mekanismen bak metforminassosiert laktacidose er ikke fullstendig klarlagt, slik heller ikke virkningsmekanismen for metformin er det (8). Hovedeffekten av metformin er hemming av glukoneogenesen i lever, men økt opptak av glukose og lagring av glykogen samt redusert fettsyreoksidasjon bidrar sannsynligvis også. Virkningen er avhengig av tilstedeværelsen av insulin, og metforminbehandling reduserer insulinivået. Effekten kan derfor være resultat av økt insulinfølsomhet i leveren (4). Et annet bidrag til effekten er økt anaerob glukosemetabolisme i tynntarmsceller, med frigivelse av laktat til portalsirkulasjonen. Laktat tas opp i leveren og omdannes til glykogen, men når kapasiteten overskrides, kommer det over i perifert blod. Både basalt og postprandialt sees et lett økt nivå av laktat i serum hos pasienter som er blitt behandlet med metformin, men dette sees også regelmessig hos overvektige og hos pasienter med diabetes mellitus uten slik behandling. Laktatteorien styrkes av at metformin bindes med høy affinitet til proteiner i celler i gastrointestinaltractus og inngår i enterohepatisk sirkulasjon (1, 4).

Sammenhengen mellom metforminkonsentrasjon og laktatkonsentrasjon er kompleks, og det tyder på interaksjon mellom flere faktorer (9). Hypoksi i tarm oppstår tidlig ved sirkulasjonssvikt på grunn av prioritering av vitale organer (hjerne, hjerte, nyrer), og kan være en kofaktor (10). Biguanidene har negativ inotrop effekt som kan være av betydning ved intoksikasjon (11). Leverens evne til å fjerne laktat fra sirkulasjonen er også avgjørende. Insulinmangel og lav intracellulær pH i hepatocytene som følge av hyperlaktatemi og hyperkapni reduserer denne kapasiteten (12).

Diagnose

Laktacidose er definert som metabolsk acidose med pH mindre enn 7,35 og høyt aniongap, med s-laktat over 5 mmol/l (13). Ketoacidose er viktigste differensialdiagnose ved diabetes. Teoretisk er alle former for laktacidose resultat av anaerob nedbrytning av glukose, men i praksis kan forstyrrelsen inndeles i type A (anaerob) og type B (aerob). Type A er vanligst og skyldes primær hypoksi, hovedsakelig på grunn av sirkulasjonssvikt. Ved type B er det økt produksjon av laktat av ulike metabolske årsaker (tab 2). Alvorlig laktacidose medfører sirkulasjonssvikt, dermed en kombinasjon av type A og type B. Symptomene er uspesifikke, med kvalme, oppkast, magesmerter, diaré, hyperventilering og nedsatt bevissthet.

Tabell 2

Årsaker til laktacidose (13)

Type A	Type B
<ul style="list-style-type: none">• Sirkulasjonssvikt•◦ Kardiogent sjokk◦ Septisk sjokk	<ul style="list-style-type: none">Hypoglykemi
	<ul style="list-style-type: none">Epileptiske anfall
	<ul style="list-style-type: none">Diabetes mellitus
Alvorlig anemi	Leversvikt
Kolera	<ul style="list-style-type: none">• Intoksikasjoner•
Mitokondrieenzymdefekter	<ul style="list-style-type: none">◦ Salicylater◦ Alkohol◦ Biguanider
Karbonmonoksid- og cyanidforgiftning	
	<ul style="list-style-type: none">Malignitet
	<ul style="list-style-type: none">Bakteriell overvekst i tarm (D-laktat)

Arterielle blodgassanalyser gir et godt bilde av oksygeneringen i lungene, men ikke av oksygenering og syre-base-status i vevene. Til det kreves i tillegg blodgassanalyse fra blandet venøst blod, som gir et riktigere bilde av intracellulær pH (14).

Vår pasient presenterte en alvorlig metabolsk acidose med høyt aniongap. Dessverre ble det ikke utført analyser av laktat eller metformin i blod. Anamnese og funn samt utelukkelse av andre mulige årsaker gjorde metforminassosiert laktacidose overveiende sannsynlig.

Behandling

Behandlingen av metforminassosiert laktacidose består i stabilisering av sirkulasjonen, korreksjon av acidosen og eliminasjon av medikamentet (11, 15).

Korreksjon av acidose og hyperlaktatemi

Nytten av bikarbonat er omdiskutert. Korrigerende av intracellulær pH er viktig for myokardcellenes inotropi og følsomhet for katekolaminer, samt for levercellenes kapasitet for opptak av laktat. Administrasjon av bikarbonat øker arteriell pH, men det er vist paradoksal reduksjon av pH intracellulært, i blandet venøst blod og i cerebrospinalvæske (10, 14, 16). Dette skyldes trolig at tilførsel av bikarbonat under anaerobe forhold gir økning i $p\text{CO}_2$ i venøst blod. Ved ren type B-laktacidose uten hypoksi har sannsynligvis ikke behandlingen samme paradoksale effekt, og kan være til nytte (10, 17).

Bikarbonat gir imidlertid en natriumbelastning som kan føre til hypernatremi og hyperosmolaritet, og gir en venstreforskyvning i hemoglobinetts dissosiasjonskurve, med potensielt redusert oksygentilbud i vevene (10, 11, 17). Andre buffere som gir mindre CO_2 -belastning har vist positive resultater, men er ikke tatt i bruk i klinisk praksis (10). Intuberte pasienter bør hyperventileres for å kompensere den metabolske acidosen (12).

Insulin kan være effektivt i behandlingen av laktacidose, ved å øke leverens kapasitet for laktatekstraksjon gjennom aktivering av enzymene pyruvatdehydrogenase og glykogen-syntase. Behandling med 10 – 20 enheter insulin hver 4. time, med glukoseinfusjon ved hypoglykemi, har i studier vist bedre overlevelse enn behandling med bikarbonat, men resultatene er ikke entydige (12).

Dikloroacetat er et medikament som stimulerer enzymet pyruvatdehydrogenase, og kan dermed teoretisk øke leverens kapasitet for omdanning av laktat (18). Medikamentet har vist lovende resultater i eksperimentelle modeller og positiv effekt på pH og s-laktat i kliniske forsøk, men det har ikke vært noen reduksjon i mortalitet, og midlet har ikke fått noen klinisk anvendelse (12, 15).

Eliminasjon av metformin

Ved akutt overdosering av metformin anbefales administrasjon av medisinsk kull (15). Gjentatt kuldosering vil trolig være effektivt ved kronisk forgiftning, ved å blokkere enterohepatisk sirkulasjon. Metformin utskilles hovedsakelig uomdannet i nyrene, det har lavt distribusjonsvolum og lav proteinbinding, og er derfor velegnet for eliminasjon ved hemodialyse. Selv om dialyse raskt senker serumnivået av metformin, vil det kunne være toksiske konsentrasjoner av medikamentet i celler i gastrointestinaltractus, med langsom overgang til blod, og behov for gjentatt eller kontinuerlig dialyse eller hemofiltrasjon (9, 15, 19).

I behandlingen av vår pasient erfarte vi ingen effekt av store mengder bikarbonat gitt i akutfasen. Dopamin- og adrenalininfusjoner i høye konsentrasjoner kunne ikke stabilisere sirkulasjonen. Først etter igangsatt dialyse snudde det kliniske bildet, med normalisering av pH og stabilisering av sirkulasjonen. Etter vår erfaring er nytten av rask dialyse ved metforminassosiert laktacidose stor.

Prognose og forekomst

Mortaliteten ved alvorlig laktacidose er i ulike arbeider anslått til 50 % (4, 11, 12). Overlevelsen er mer avhengig av til grunnliggende lidelse og generell helsetilstand enn av nivå av metformin og laktat (9). En prospektiv undersøkelse av 126 pasienter med laktacidose av ulike årsaker viste 59 % overlevelse første døgn, men bare 17 % av pasientene ble utskrevet fra sykehuset i live (20). Risiko for død som følge av metforminassosiert laktacidose er undersøkt i en rekke studier og anslått til 0,024 per 1 000 pasientår, som tilsvarer mortaliteten på grunn av alvorlig hypoglykemi etter behandling med sulfonylurea (21). Mulighetene for effektiv behandling av den utløsende årsak ved hemodialyse gjør at prognosen ved metforminassosiert laktacidose kan være bedre enn for andre kategorier av laktacidose.

Forekomsten av metforminassosiert laktacidose er sannsynligvis underrapportert. På bakgrunn av innrapporterte tilfeller i USA og Canada er det estimert en insidens på 0,05 – 0,09 per 1 000 pasientår (22). De siste årene er det rapportert flere tilfeller av akutt selvpåført intoksikasjon, et problem som må forventes å øke med økt utbredelse av medikamentet (9, 12, 15).

Kontraindikasjoner

I nesten alle tilfeller av metforminassosiert laktacidose er metformin brukt til tross for kjente kontraindikasjoner (1, 4, 23). Nyresvikt er viktigste kontraindikasjon, og medikamentet bør ikke forskrives til pasienter over 80 år (22). Alle tilstander som kan utløse nyresvikt, redusere vevsperfusjon eller redusere leverens kapasitet for opptak av laktat, er regnet som kontraindikasjoner, men betydningen av disse er omdiskutert (23, 24). En undersøkelse av forskrivningspraksis i Storbritannia viste at det forelå kontraindikasjoner i streng forstand hos over halvparten av metforminbehandlede pasienter som fortløpende ble innlagt i en diabetesklinikk, de aller fleste med iskemisk hjertesykdom (23). Medikamentet må brukes med varsomhet i kombinasjon med medikamenter som kan utløse nyresvikt, spesielt ACE-hemmere og ikke-steroid antiinflammatoriske midler (25). Insulin bør erstatte metformin ved store kirurgiske inngrep, generell anestesi og alvorlig interkurrent sykdom som kan gi akutt nyresvikt eller sirkulasjonssvikt (23, 26). Type 2-diabetikere har høy forekomst av risikofaktorer, og behandlingen må derfor alltid monitoreres nøye.

Vår pasient brukte maksimalt anbefalt døgndose av metformin og hadde lett hjertesvikt, men hadde ellers ikke erkjente kontraindikasjoner mot metformin. Sykehistorien taler for en akutt interkurrent sykdom, sannsynligvis gastroenteritt, som sammen med diuretikabehandling forårsaket dehydrering og akutt nyresvikt. Sannsynligvis forelå en diabetisk nefropati med begynnende kronisk nyresvikt. Kreatininnivået hadde vært lett stigende til 125 mmol/l ved kontroll tre måneder før det intrufne, med tidligere verdier opptil 80 mmol/l.

Røntgenkontrastmidler og metformin

De siste årene har det vært rapportert flere dødsfall av metforminassosiert laktacidose ved bruk av intravenøse røntgenkontrastmidler, og det er blitt anbefalt seponering av medikamentet 48 timer før og etter slik undersøkelse (27, 28). Flere forfattere mener at anbefalingene er for strenge. Nesten alle tilfeller av metforminassosiert laktacidose etter bruk av intravenøse kontrastmidler har oppstått der det har foreligget kontraindikasjoner mot metformin (29). Metformin er ikke nefrotoksisk, heller ikke i kombinasjon med kontrastmidler (30). Kombinasjonen er derfor først farlig dersom kontrastmidlet forårsaker akutt nyresvikt. På denne bakgrunn virker det rimelig at røntgenkontrastundersøkelse kan utføres uten forsinkelse når metformin seponeres, slik produsentene av metformin nå anbefaler (31). Nyresvikt forårsaket av røntgenkontrastmidler manifesteres raskt, og dersom kreatininnivået er normalt etter 48 timer, kan behandling med metformin startes opp på ny.

LITTERATUR

1. Carlsen SM, Følling I. Metformin revurdert – tid for rehabilitering? Tidsskr Nor Lægeforen 1994; 114: 1074 – 6.
2. Carlsen SM. Bør insulinbehandling unngås? Blodsukkeret betyr ikke alt hos type 2-diabetikere. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 2271 – 5.
3. Birkeland KI, Vaaler S, Hanssen KF. Insulinbehandling er nyttig – også ved type 2-diabetes. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116: 1233 – 5.
4. Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 1996; 334: 574 – 9.
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. BMJ 1995; 310: 83 – 8.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 34: effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. Lancet 1998; 352: 854 – 65.
7. Legemiddelforbruket i Norge 1994 – 1998. Oslo: Norsk Medisinaldepot, 1999.
8. Bailey CJ. Metformin – an update. Gen Pharmac 1993; 24: 1299 – 309.

9. Lalau JD, Mourlhon C, Bergeret A, Lacroix C. Consequences of metformin intoxication. *Diabetes Care* 1998; 21: 2036 – 7.
10. Arieff AI. Indications for use of bicarbonate in patients with metabolic acidosis. *Br J Anaest* 1991; 67: 165 – 77.
11. Gan SC, Barr J, Arieff A, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2333 – 6.
12. Spiller HA. Management of antidiabetic medications in overdose. *Drug Saf* 1998; 19: 411 – 24.
13. Acidosis and alkalosis. I: Harrison's Principles of Internal Medicine. 14. utg. New York: McGraw-Hill, 1998: 279 – 82.
14. Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Assessing acid-base status in circulatory failure. *N Engl J Med* 1989; 320: 1312 – 6.
15. Teale KFH, Devine A, Stewart H, Harper NJH. The management of metformin overdose. Case report. *Anaesthesia* 1998; 53: 691 – 701.
16. Ritter JM, Doktor HS, Benjamin N. Paradoxical effect of bicarbonate on cytoplasmic pH. *Lancet* 1990; 335: 1243 – 6.
17. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1046 – 7.
18. Stacpoole PW, Lorenz AC, Thomas RG, Harman E. Dichloroacetate in the treatment of lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 58 – 63.
19. Lalau JD, Andrejak M, Moriniere P, Coevoet B, Debussche X, Westeel PF et al. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetes treated by metformin: a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 285 – 8.
20. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic acidosis Study Group. *Am J Med* 1994; 97: 47 – 54.
21. Campbell IW. Metformin and glibenclamide: comparative risks. *BMJ* 1984; 289: 289.
22. Misbin RI, Green L, Stadel B, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming G. Lactic acidosis in patients treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338: 265 – 6.
23. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 925 – 8.
24. Gilbert RE, Cooper ME, Krum H. Drug administration in patients with diabetes mellitus. Safety considerations. *Drug Saf* 1998; 18: 441 – 55.
25. Chan NN, Fauvel NJ, Feher MD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and metformin: a cause for concern? *Lancet* 1998; 352: 201.

26. Wulf H, Mercker S, Maier C, Neumann G. Specific therapies of biguanide-induced lactic acidosis. *Anesthesiology* 1998; 89: 267 – 8.
 27. Heupler FA jr. Guidelines for performing angiography in patients taking metformin. Members of the Laboratory Performance Standards Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 43: 121 – 3.
 28. Westberg G. Sätt ut metformin före kontraströntgen! *Läkartidningen* 1995; 24: 2520.
 29. McCartney MM, Gilbert FJ, Murchison LE, Pearson D, McHardy K, Murary AD. Metformin and contrast media – a dangerous combination? *Clin Radiology* 1999; 54: 29 – 33.
 30. Rasuli P, French GJ, Hammond DI. New contraindication to intravascular contrast material. *Radiology* 1996; 209: 289 – 90.
 31. Rasuli P, French GJ, Hammond DI. Metformin hydrochloride all right before, but not after, contrast medium administration. *Radiology* 1998; 209: 586 – 7.
-

Publisert: 20. mai 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. juni 2026.