



# Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

## Metforminassosiert laktacidose

---

### KORT KASUISTIKK

#### OLAV LANGEDRAG FJÆRE

olav.langedrag.fjaere@siv.no

Anestesiologisk avdeling

Kirurgisk klinikk

Sykehuset i Vestfold

Olav Langedrag Fjære er lege i spesialisering i anesthesiologi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### CHRISTER ARTHURSON

Anestesiologisk avdeling

Kirurgisk klinikk

Sykehuset i Vestfold

Christer Arthurson er lege i spesialisering i anesthesiologi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### KJETIL GORSETH RINGDAL

Anestesiologisk avdeling

Kirurgisk klinikk

og

Prehospital klinikk

Sykehuset i Vestfold

Kjetil Gorseth Ringdal er ph.d., overlege (Anestesiologisk avdeling) og klinikkoverlege (Prehospital klinikk).

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### PÅL CHRISTIAN WOLD MORBERG

Anestesiologisk avdeling

Kirurgisk klinikk

og

Radiologisk avdeling

Klinikk medisinsk diagnostikk

Sykehuset i Vestfold

Pål Christian Wold Morberg er overlege og forsker.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

Laktatemi og acidose på grunn av opphopning av metformin er en sjelden og alvorlig komplikasjon til diabetesbehandling. Kasuistikken viser at til tross for svært

## lav pH-verdi og hjertestans i forløpet, er overlevelse mulig, med dialyse og metylenblått som en del av behandlingen.

En aktiv kvinne i 70-årene ble slapp og hadde lette gastroenterittsymptomer etter et restaurantbesøk. Hun hadde fra før nyresvikt (estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) ett år før innleggelse på  $< 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) og fikk tablettbehandling for diabetes type 2 (metformin 1 000 mg  $\times$  3), hypertensjon (kandesartan 8 mg  $\times$  1) og hyperkolesterolemi (atorvastatin 20 mg  $\times$  1), og i tillegg platehemmer (acetylsalisylsyre 75 mg  $\times$  1). To døgn senere fant pårørende henne i sengen, sløv, motorisk urolig og ute av stand til å gjøre rede for seg. Hun ble raskt fraktet til sykehus.

Ved ankomst var pustefrekvensen 55 ganger per minutt, hun var hypotensiv (blodtrykk 80/40 mmHg) og bradykard (52 slag per minutt). Hun ble vurdert som kritisk syk.

Under undersøkelsen tiltok bradykardien, og pasienten fikk hjertestans med asystole. Avansert hjerte- og lungeredning (A-HLR) ble iverksatt, og hun ble intubert. Etter 11 minutter ble spontansirkulasjonen gjenopprettet. Hypotensjon og bradykardi vedvarte. Klinisk undersøkelse og blodgassanalyse gav ingen holdepunkter for akutt-på-kronisk nyresvikt eller hypovolemi.

Supplerende undersøkelser avdekket hypotermi, med rektaltemperatur på 30,5 °C. Arteriell blodgass viste kalium 5,4 mmol/L (referanseområde 3,5–5,0), natrium 129 mmol/L (137–145), klorid 96 mmol/L (98–108), fritt kalsium 1,35 mmol/L (1,14–1,28), pH 6,60 (7,36–7,44), pCO<sub>2</sub> 2,3 kPa (4,7–5,9), pO<sub>2</sub> 19,2 kPa (11,2–14,0), bikarbonat 2 mmol/L (20–26), baseoverskudd (BE) –30,8 mmol/L (+/–3,0), laktat 20 mmol/L (0,5–1,6), glukose 8,6 mmol/L (4,2–6,3) og aniongap 36,2 mmol/L (10–16).

Kort sykehistorie, svært høy metformindose i forhold til nyrefunksjon, høyt laktatnivå og svært lav pH gjorde metforminassosiert laktacidose sannsynlig. Andre årsaker til hypotensjon, som sepsis, hjertesvikt eller hypovolemi som følge av gastroenteritt, ble ansett som mindre sannsynlig, men likevel fortløpende forsøkt utelukket. Symptomatisk behandling med noradrenalin (0,3 µg/kg/min), væske (Ringer-acetat 250 mL/t) og bikarbonat (125 mmol) ble startet 40 minutter etter ankomst, og nefrologisk vaktstående ble kontaktet for oppstart av dialyse.

Pasienten ble overflyttet til intensivavdelingen for dialyse og respiratorbehandling omtrent en time etter ankomst. Blodtrykket forble på samme nivå som ved innleggelsen, til tross for behandling med noradrenalin, vasopressin og adrenalin, mens pH og elektrolyttnivåene normaliserte seg i løpet av to timer etter oppstart av dialyse. Hun hadde anuri, med eGFR 5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, kreatinin 623 µmol/L (45–90) og karbamid 26,7 mmol/L (3,1–7,9). Vi utredet pasienten med termodilusjonskateter (PiCCO, Pulsion, Feldkirchen, Tyskland) og ekkokardiografi. Hun hadde et velfungerende hjerte med estimert ejsjonsfraksjon på 50 %, og termodilusjonsmålingen viste at perifer vasodilatasjon var årsaken til det lave blodtrykket.

Til tross for dialyse i syv timer og maksimal støttebehandling med aminopressorer og vasopressin forble kartinusen og blodtrykket lavt. Vedvarende hypotensjon kan føre til endeorganskade, og vi besluttet derfor, basert på litteratursøk og erfaringer fra vaktteamet, å gi metylenblått (metyltionin) i bolus på 1,5 mg/kg, som ble gjentatt etter to timer. Metylenblått ble gitt i sentralvenøst kateter – uten fortykning – over ti minutter. Etter 50 minutter kunne vi seponere adrenalin og halvere noradrenalin- og vasopressindosen. I løpet av de neste timene fikk hun én dose til, og vi faset ut vasopressorene helt.

Gjennom natten holdt blodtrykket seg stabilt innenfor normalfysiologiske verdier. Neste dag ble hun koblet fra respiratoren, var våken, kunne gjøre rede for seg, snakke med familien og hadde ingen ubehag. Hun hadde fortsatt behov for dialyse, men ble flyttet til medisinsk overvåkningspost etter ytterligere én dag, og dialysen kunne gradvis avvikles.

Seks uker etter innleggelsen hadde hun gjenopptatt et normalt, aktivt liv og var tilbake til formen hun var i før innleggelsen, uten behov for dialyse. Hun følges tett opp poliklinisk grunnet redusert nyrefunksjon (eGFR rundt 10).

## Diskusjon

Et økende antall personer med diabetes type 2 bruker metformin i kombinasjon med andre medikamenter, særlig diuretika og antihypertensiver som hemmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS), og man vil kunne få flere pasienter med akkumulasjon av metformin (1). Metforminbruk er assosiert med alvorlige tilfeller av laktatemi, hemodynamisk instabilitet og død, men det er usikkerhet knyttet til patogenesen og prevalensen (2-4). Metformin i høye konsentrasjoner blokkerer mitokondriell ATP-produksjon, noe som bidrar til laktatemi (3). Høye konsentrasjoner påvirker også løselig guanylatsyklase (1,3) og gir hypotensjon, lav perifer vaskulær motstand og hemodynamisk instabilitet.

Vår pasient hadde nyresvikt, som ifølge de nasjonale retningslinjene (5) burde ført til lavere metformindose. En akutt-på-kronisk nyresvikt i forbindelse med gastroenteritt og påfølgende dehydrering, kombinert med blodtrykkssenkende behandling med angiotensin II-reseptorantagonisten kandesartan, er en sannsynlig forklaring på vår pasients antatte metforminakkumulasjon.

For alvorlige laktacidoser med mistenkt metforminakkumulasjon er tidlig dialyse viktig for å eliminere metformin, og det muliggjør samtidig effektiv korreksjon av acidosen. Behandlingen er mer intens og varer lenger (7-8 timer) enn tradisjonell dialysebehandling. Den hemodynamiske instabiliteten ved metforminopphopning kan imidlertid være til hinder for effektiv dialyse (6).

Metylenblått er et fargestoff med flere bruksområder: fargestoff i kirurgien, antidot mot methemoglobin og vasokonstriktor ved sepsis (4). I vaskulaturen hemmer metylenblått løselig guanylatsyklase samt fjerner og hemmer nyproduksjon av nitrogenmonoksid (2-4). Nitrogenmonoksid er en potent vasodilaterende substans som produseres i karveggen. Metylenblått kan gi allergiske reaksjoner og serotonergt syndrom, men tåles som oftest godt (4).

I vårt tilfelle var hypotensjonen svært utpreget og utfordrende å behandle, langvarig effektiv dialyse til tross. Vi observerte en sammenheng mellom økende blodtrykk og administrasjon av metylenblått – to uavhengige ganger, hvor ingen andre tiltak ble satt i gang samtidig. Dette samsvarer med andre publiserte pasientkasuistikker (4).

Reduksjon av metformindose ved akutt sykdom, årvåkenhet ved oppstart av diuretika eller blokkade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet er viktige sikkerhetsmekanismer mot akkumulasjon av metformin hos pasienter med diabetes type 2. Hvis alvorlig metforminakkumulasjon foreligger, kan metylenblått etter vår erfaring vurderes som tillegg til dialysebehandlingen.

---

*Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.*

*Artikkelen er fagfellevurdert.*

---

## REFERENCES

1. Wang GS, Hoyte C. Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. J Intensive Care Med 2019; 34: 863-76. [PubMed][CrossRef]
2. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. Crit Care Med 2015; 43: 1716-30. [PubMed][CrossRef]

3. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K et al. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016; 65: 20–9. [PubMed][CrossRef]
  4. Plumb B, Parker A, Wong P. Feeling blue with metformin-associated lactic acidosis. *BMJ Case Rep* 2013; 2013 (mar01 1): bcr2013008855. [PubMed][CrossRef]
  5. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. <https://www.helsedirektoratet.no/tema/diabetes> Lest 2.1.2023.
  6. Peer G, Itzhakov E, Wollman Y et al. Methylene blue, a nitric oxide inhibitor, prevents haemodialysis hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1436–41. [PubMed][CrossRef]
- 

Publisert: 20. februar 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0719

Mottatt 11.11.2022, første revisjon innsendt 21.12.2022, godkjent 2.1.2023.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. mars 2023.