



# Diabetes Mellituslu Bir Hastada Metformin Kullanımına Bağlı Bir Laktik Asidoz

Mustafa CESUR\*, Nedim ÇEKMEN\*\*, R. Reşat ÇETİNBAS\*\*, Paşa BEDEL\*\*, Özcan ERDEMLİ\*\*

\* Güven Hastanesi Endokrinoloji Bölümü,

\*\* Güven Hastanesi Genel Yoğun Bakım Ünitesi, ANKARA

Metformin bir biguaniddir ve gerek karaciğerdeki endojen glikoz üretimini baskılayarak gerekse yağ ve kas dokusu gibi periferik dokularda insülinin duyarlılığını artırarak özellikle insülin direncinin ön planda olduğu metabolik sendromda ve Tip 2 diabetes mellitusta kullanılır. Metforminin en önemli yan etkisi laktik asidoz geliştirmesidir. Seksenbir yaşında erkek hasta, ani baş dönmesi, halsizlik, nefes darlığı, siyanoz ve bilinç durumunda bozulma şikayetleriyle acil servise getirildi. On yıldır tip 2 diabetes mellitusu olan ve tedavisinde insülin glargin 12 U/kg 1 x 1 ve metformin (glucophage) 850 mg 3 x 1 kullanıldığı öğrenildi. Genel durumu orta, bilinci bulanık, kooperasyon ve oryantasyonu olmayan hastanın arteriyel kan gazı (AKG)'nda asidoz, hipoksemi ve hiperkapni tespit edilmesi üzerine yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne alınarak endotrakeal entübasyon uygulandı ve meka-

nik ventilasyona başlandı. Ertesi gün AKG'nin düzelmesi üzerine ventilatör uygulamasına son verildi ve hasta T-parçası ile takip edildi. PA akciğer grafisinde pnömoni veya akciğer ödemi lehine bir bulgu saptanmadı. Aynı gün ekstübe edilerek maskeyle oksijen 4 L/dakika verildi. Hastanın vital bulguları, kan şekeri ve laktat düzeyleri stabilize edildikten sonra hastanın tedavisi yeniden düzenlenerek yatışının dördüncü gününde taburcu edildi. Hastada oluşan solunum sıkıntısı, asidoz ve hipoksi, metformin kullanımı sonucu genellikle nadiren görülebilen laktik asidoza bağlandı. Özellikle ani solunum yetersizliği gelişip, asidoz ve hipoksisi olan ve YBÜ'ye yatırılan diabetes mellituslu olgularda metformin kullanımına bağlı laktik asidoz gelişebileceği akla getirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Metformin, Laktik asidoz, Tip 2 diabetes mellitus, Yoğun bakım ünitesi.

## Lactic Acidosis Due to use of Metformin in a Patient with Diabetes Mellitus

Metformin is a biguanid and because of its effects in decreasing the production of glucose in liver and in increasing the sensitivity of insulin in peripheral tissues like adipose tissue and skeletal muscle, it is used in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in which insulin resistance is especially pronounced. 81 years old male patient was admitted to emergency ser-

vice with sudden vertigo, tiredness, dyspnea, cyanosis and lethargy. He had type 2 diabetes mellitus for 10 years and was using insulin glargin 12 U/kg 1 x 1, metformin (glucophage) 850 mg 3 x 1. He showed no cooperation and orientation. After acidosis, hypoxemia and hypercapnea were seen in arterial blood gases (ABG) he was transferred to intensive care unit,

**Yazışma Adresi:** Uzm. Dr. Nedim ÇEKMEN

73. Sokak No: 62/3  
Emek-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 30.10.2004

Makalenin Kabul Tarihi: 11.04.2005

endotracheal entubation was applied and mechanic ventilation was began. The next day when his ABG values got better he was disconnected and weaning was applied. On PA lung graphy no sign of pneumonia or pulmonary edema was found. In the same day entubation was ended and 4 L/minute O<sub>2</sub> was given by mask. After patient's vital signs, blood sugar and lactate levels were stabilized, his treatment regiment was

arranged again and was discharged on the fourth day of his admittance. Dyspnea, acidosis and hypoxia seen in the patient was thought to be due to lactic acidosis which may happen seldomly in metformin use was thought as a probable cause.

**Key Words:** Metformin, Lactic acidosis, Type 2 diabetes mellitus, Intensive care unit.

Metformin bir biguaniddir ve gerek karaciğerdeki endojen glikoz üretimini baskılayarak gerekse yağ ve kas dokusu gibi periferik dokularda insülinin duyarlılığını artırarak özellikle insülin direncinin ön planda olduğu metabolik sendromda ve tip 2 diabetes mellitus (DM)'ta kullanılır<sup>[1,2]</sup>. Metformin, sülfonilürelelere karşı bazı üstünlüklere sahiptir. Örneğin; hipoglisemiye sebep olmaz, kilo alımını ve hiperinsülinemiyi artırmaz ve kan lipid düzeylerine olumlu katkı sağlar<sup>[3]</sup>. Bu avantajları nedeniyle metformin, tip 2 diyabetiklerin tedavisinde tek başına veya kombine tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>[4-6]</sup>.

Metforminin en önemli yan etkisi laktik asidoz geliştirmesidir<sup>[7-9]</sup>. Bunun için her ne kadar özellikle anormal renal fonksiyon gibi predispozan bir faktör olması beklense de, normal renal fonksiyonlu bireylerde de laktik asidoz gelişebilmektedir<sup>[10-12]</sup>. Metformine bağlı gelişen laktik asidoz çok nadir görülen bir klinik durum olmakla beraber, yaklaşık %50 oranında mortal seyredebilmektedir<sup>[3,7,8]</sup>. Özellikle ani solunum yetersizliği gelişip, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne yatırılan metformin kullanan olgularda akla getirilmelidir.

Biz de metforminin laktik asidoz yapıcı etkisini bir olgu sunusuyla tartışmayı amaçladık.

#### OLGU SUNUMU

Seksenbir yaşında erkek hasta, ani baş dönmesi, halsizlik, nefes darlığı, siyanoz ve bilinç durumunda bozulma şikayetleriyle acil servise getirildi. Ailesinden alınan bilgi sonucunda, iki ay öncesinde periferik iskemik ayağa bağlı diyabetik ayak nekrozu nedeniyle femoral "bypass" ve sol ayak ikinci parmak dizartikülasyonu yapıldığı, yatışı ve takibi sırasında pnömoni, hipertansiyon, DM nedeniyle YBÜ'ye yatırılıp daha sonra iyileşerek taburcu edilmiş olduğu öğrenildi. On yıldır tip 2 DM olan ve iki

ay önceki yatışına kadar gliklazid (Glumikron) 80 mg 2 x 2 kullanan hastanın, yatışı sırasında gliklazidin kesilip tedavisine insülin glargin (Lantus) 12 U/gün 1 x 1 ve metformin (Glucophage) 850 mg 3 x 1 eklenildiği ve taburculuğunu takiben tedaviye bu şekilde devam edildiği öğrenildi. Kan basıncı 150/90 mmHg, kalp hızı 140 atım/dakika, solunum sayısı 25/dakika olan hastanın, ilk arteriyel kan gazı (AKG) analizinde maskeyle 4 L/dakika O<sub>2</sub> verilirken pH 7.16, PaO<sub>2</sub> 53 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 53 mmHg, SaO<sub>2</sub> %79.3, HCO<sub>3</sub> 16.8 mmol, BE -8.1 mmol olarak bulundu. Genel durumu orta, bilinci bulanık, kooperasyon ve oryantasyonu olmayan hastanın AKG'sinde asidoz, hipoksemi ve hiperkapni tespit edilmesi üzerine YBÜ'ye alınarak endotrakeal entübasyon uygulandı ve mekanik ventilasyona başlandı. Kardiyovasküler sistem muayenesinde, kalp ritmik, taşikardik, aortik odakta ejeksiyon üfürümü mevcuttu. Ekstremitelerinde pretibial ödem gözlenmedi. Diğer sistem muayenelerinde başka bir patolojiye rastlanılmadı. Tam kan sayımında lökosit sayısı 17.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobün 10.6 g/dL, kan biyokimyasında glikoz 323 mg/dL, laktat 47 mg/dL, Na 126 mmol, K 4.5 mmol, BUN 30 mg/dL, kreatinin 1.1 mg/dL, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), tam idrar tetkiki (TİT) ve periferik yayma, sedimentasyon, CRP gibi infeksiyon parametreleri normal idi. HbA<sub>1c</sub> 9.7 (4.3-6.0) idi. PA akciğer grafisi ve EKG normaldi ve kalpte iskemiye ait herhangi bir bulguya rastlanılmadı. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %65, sol ventrikül fonksiyonları normal olup, sistolik ve diyastolik fonksiyonları tam, aort kapağı kalsifik gözlendi. Alınan kültürlerinde üreme olmadı. Hastaya kristalize insülin 3 U/saat intravenöz (IV) infüzyon, teofilin 200 mg, salbutomal sülfat (ventolin inhaler) başlandı. Daha sonra kan şekeri regülasyonuna %5 dekstroz 500 mL + 10 U kris-

talize insülin ile devam edildi. Ertesi gün AKG'nin düzelmesi üzerine ventilatör uygulamasına son verildi ve hasta T-parçası ile takip edildi. PA akciğer grafisinde pnömoni veya akciğer ödemi lehine bir bulgu saptanmadı. Aynı gün ekstübe edilerek maskeyle oksijen 4 L/dakika verildi. Hastanın günlük AKG ve laktat değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastada oluşan solunum sıkıntısı, asidoz ve hipoksi, metformin kullanımını sonucu genellikle nadiren görülebilen laktik asidoza bağlandı. Yirmidört saat sonra oral alımı başlandı. Hastanın vital bulguları, kan şekeri ve laktat düzeyleri stabilize edildikten sonra hastaya glimepiride (Glimax) 3 mg 2 x 1, insülin glargin 20 U/gün başlanarak yatışının dördüncü gününde taburcu edildi.

### TARTIŞMA

Metformine bağlı laktik asidoz, nadir, önlenbilir fakat geliştiğinde hayatı tehdit eden bir yan etkidir. Toplam insidansı yılda her 100.000 hastada üç olgu olarak bildirilmiştir. Özellikle renal fonksiyon bozukluğu varlığında metformin kullanımına bağlı laktik asidoz gelişebilmektedir. Bununla birlikte günümüze kadar çok az bildirilen olgu olması, özellikle renal fonksiyon bozukluğu olmayan bireylerde, metformine bağlı gelişen laktik asidozun kolayca atlanması sonucunu doğurmaktadır<sup>[10,12,13]</sup>.

Metforminin laktik asidoza yol açma mekanizması kesin değildir. Pirüvat dehidrogenaz aktivitesini ve tüketilen ajanların mitokondriyal transportunu azaltır ve böylece anaerobik metabolizmayı artırır. Azalmış insülin salınımı varlığında anaerobik metabolizmaya kayma, Krebs siklusu prekürsörlerinin üretimini artırır. Pirüvat dehidrogenazın inhibisyonu aerobik metabolizma için kullanılan prekürsörlerin oluşumunu azaltır ve pirüvatın laktata dönüşümüne neden olur, sonuçta net laktik asit üretimi artar. Ek olarak metformine bağlı ince bağırsakta glikoz utilizasyonunun artışı, teorik olarak portal ven laktat düzeylerini artırır; bu da laktik asidoz gelişimine katkı sağlar<sup>[3,8,11,12]</sup>.

Salpeter ve arkadaşları 1959 yılından 2002 yılına kadar metformin ve nonmetformin oral antidiyabetiklerle yapılan çalışmalarını retrospektif olarak değerlendirmiş ve çalışma koşullarında metformin ile nonmetforminler arasında laktik asidoz gelişimi açısından fark bulmamışlardır<sup>[14]</sup>. Bunda laktik asidoz gelişme riski olan bireylerin metformin ile yapılan çalışmalara alınmaması özellikle rol oynamaktadır. Stades ve arkadaşları ise 1959-1999 yılları arasında bildirilen 80 metformine bağlı laktik asidoz olgusunu değerlendirerek, bu ilişkinin sebep mi yoksa koinsidans mı olduğunu anlamaya çalışmışlar, metformin kullanımıyla lak-

**Tablo 1. Hastanın günlere göre arteriyel kan gazı değerleri.**

	Geliş zamanı	Entübasyondan hemen sonra	Ventilatörden ayrıldığı zaman	Ekstübasyondan hemen önce	Ekstübasyondan hemen sonra	İyileşme zamanı
	Maskeyle 4 L/dakika O <sub>2</sub>	FiO <sub>2</sub> %40	T parçası ile 4 L/dakika O <sub>2</sub>	T parçası ile 4 L/dakika O <sub>2</sub>	Maskeyle 4 L/dakika O <sub>2</sub>	Oda havasında
pH	7.16	7.26	7.55	7.46	7.45	7.45
PaO <sub>2</sub>	53 mmHg	71 mmHg	111 mmHg	80 mmHg	114 mmHg	126 mmHg
PaCO <sub>2</sub>	53 mmHg	40 mmHg	26 mmHg	35 mmHg	35 mmHg	37 mmHg
SaO <sub>2</sub> (%)	79.3	89.6	96.5	93.7	96.2	96.9
Na	126 mmol	131 mmol	131 mmol	134 mmol	139 mmol	140 mmol
K	4.5 mmol	5.1 mmol	3.3 mmol	3.6 mmol	3.6 mmol	3.7 mmol
Glikoz	323 mg/dL	242 mg/dL	267 mg/dL	206 mg/dL	196 mg/dL	136 mg/dL
Laktat	47 mg/dL	31 mg/dL	19 mg/dL	14 mg/dL	11 mg/dL	7 mg/dL
HCO <sub>3</sub>	16.8 mmol	18.2 mmol	26.3 mmol	26.1 mmol	25.5 mmol	27.5 mmol
BE	-8.1 mmol	-6.1 mmol	2.1 mmol	1.9 mmol	1.1 mmol	3.5 mmol
Hb	10.6 g/dL	10.3 g/dL	13.5 g/dL	12.5 g/dL	11 g/dL	11 g/dL
Hct (%)	32.6	31.9	41.5	37.5	33	33

tik asidoz arasındaki nedensel ilişkinin çok belirgin olmadığı yorumunu yapmışlardır<sup>[15]</sup>.

Günümüzde çok yaygın olarak kullanılan bu oral antidiyabetik ilacın seçilmiş hastalar açısından komplikasyon risklerinin mutlaka değerlendirilerek kullanılması gerektiğini düşünüyoruz. Olgumuzda renal yetmezliği olmadan metformine bağlı laktik asidoz gelişti. Renal yetmezlik varlığında hem laktatın hem de metforminin klerensini azalır ve laktik asidoz riski artar. Bu nedenle kreatinin düzeyi kadınlarda 1.4 mg/dL, erkeklerde 1.5 mg/dL'den yüksek olanlara metformin başlanmamalıdır<sup>[8,11,12]</sup>. Oysa bizim olgumuzda kreatinin düzeyi 1.1 mg/dL idi. Bununla beraber, doku hipoperfüzyonuna sebep olabilen herhangi bir durum, doku hipoksisine neden olarak pirüvatın laktat dönüşümüne neden olabilmektedir. Bu nedenle aşağıdaki komorbid durumlar da laktat birikimine katkı sağlayabilmektedir; pulmoner hastalık, ciddi karaciğer yetmezliği, kardiyak bozukluklar, şok durumları, ciddi dehidratasyon, ileri yaş ve mikrovasküler hastalık<sup>[3,10-13]</sup>. Bu nedenle bazı yazarlar kronik obstrüktif akciğer hastalığı, iskemik kalp hastalığı veya ciddi infeksiyon gibi laktat üretiminin artabileceği ve doku perfüzyonunun azalabileceği durumlarda metformin kullanımını önermemektedirler<sup>[3,7,11]</sup>.

Olgumuzda, mevcut periferik arteriyel tıkanıklık ve olası iskemik kalp hastalığı, olgunun diyabet yaşının ileri olması ve bu nedenle olası mikrovasküler komplikasyonların varlığı, 81 yaşında ve anemik olması nedeniyle kolayca doku hipoksisi geliştiğini ve metformin eklenmesiyle de ciddi laktik asidoz oluştuğunu düşünüyoruz. Misbin ve arkadaşları laktik asidoz gelişen 47 metformin kullanan hastanın değerlendirmesinde; %64'ünde önceden var olan kardiyak hastalık ve bunların yarısından fazlasında konjestif kalp yetmezliği, %28'inde renal yetmezlik, %6'sında kronik pulmoner yetmezlik ve hipoksi tespit etmişlerdir ve bu hastaların %17'sinin 80 yaşın üstünde olduğunu bildirmişlerdir. Sadece %8.5 olguda predispozan faktör olmadığı belirtilmiştir<sup>[16]</sup>.

Laktik asidoz tip A ve tip B olarak iki gruba ayrılır. İlk grup daha sık görülür ve doku perfüzyonu bozuk hastalarda, hipoksi varken veya yokken oluşabilir. Tip B laktik asidoz ise bazı ilaçlara, kimyasallara veya toksik bileşen-

lere veya laktat birikimine sebep olabilen genetik bozukluklara bağlı oluşur. Tip B laktik asidoz oluşturan sebeplerden birisi de metformin olarak bildirilmiştir. Ciddi tip B laktik asidoz mevcut hastalar sekonder olarak çoğunlukla şok ve doku hipoksisi bulguları verirler ve tip A ve tip B laktik asidoz arasında ayırım yapmanın tanısallık anlamında bir önemi kalmaz<sup>[17]</sup>. Bununla beraber bizim olgumuzda laktik asidoz yapan esas etkenin metformin kullanımını öncesinde de var olan doku hipoksisi olmadığını, doku hipoksisinin laktik asidoza katkı sağladığını, ancak esas etkenin olay metformin kullanılması sonrasında geliştiği için metformin olduğunu düşünüyoruz.

Biguanidlerle tedavi edilen hastalarda ketoz olmadan ciddi metabolik asidoz geliştiği ilk kez 1959 yılında Walker ve Linton tarafından bildirilmiştir ve metforminin öncü molekülü fenformin yüksek laktik asidoz yapıcı etkisi nedeniyle 1982 yılında piyasadan çekilmiştir<sup>[18]</sup>. Laktik asidoz hızla tanı konulması ve derhal tedavi edilmesi gereken acil bir klinik durumdur<sup>[17]</sup>. Misbin ve arkadaşlarının serisinde %42.5 ölüm oranı bildirilmiştir<sup>[16]</sup>. Erken tanı ve tedavide hemen başlanması sayesinde çok ciddi olgularda bile iyileşme mümkün olabilmektedir<sup>[17]</sup>. Özellikle kronik renal yetmezliğin ön planda olduğu olguların diyalizden faydalandığı bildirilmiştir<sup>[19]</sup>. Olgumuzda da hızla tanı konularak YBÜ'de tedaviye başlanması sayesinde tam iyileşme sağlandığını düşünüyoruz.

Sonuç olarak özellikle insülin direnci üzerine olumlu etkileri nedeniyle tip 2 DM tedavisinde tek veya kombine olarak kullanılabilen metformin, laktik asidoz gibi bir yan etki potansiyeline sahiptir. Oldukça nadir, önlenilebilir bir yan etki olmakla birlikte, hasta seçimi iyi yapılmadığı zaman mortal bir yan etki olabilmektedir. Bu nedenle ileri yaşta, ciddi diyabetik komplikasyonları bulunan tip 2 diyabetlilerde tercih edilmemesini öneriyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: New understandings, new uses. *Drugs* 2003;63:1879-94.
2. Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin: Therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs* 1999;58:31-9.
3. Hulisz DT, Bonfiglio MF, Murray RD. Metformin-associated lactic acidosis. *J Am Board Fam Pract* 1998;11:233-6.

4. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-702.
5. Gomez-Perez FJ, Fanghanel-Salmon G, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:127-34.
6. Di Cicco RA, Allen A, Carr A, et al. Rosiglitazone does not alter the pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1280-5.
7. Khan JK, Pallaki M, Tolbert SR, et al. Lactic acidemia associated with metformin. *Ann Pharmacother* 2003;37:66-9.
8. Orban JC, Giunti C, Levraut J, et al. L'acidose lactique reste une complication grave du traitement par metformine metformin-associated lactic acidosis remains a serious complication of metformin therapy. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22:461-5.
9. Reeker W, Schneider G, Felgenhauer N, et al. Metformin-induced lactic acidosis [Metformin-induzierte Laktatazidose]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:249-51.
10. Kruse JA. Metformin-associated lactic acidosis. *J Emerg Med* 2001;20:267-72.
11. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):2967.
12. Chang CT, Chen YC, Fang JT, et al. Metformin-associated lactic acidosis: Case reports and literature review. *J Nephrol* 2002;15:398-402.
13. Abbasi AA, Kasmikha R, Sotingeanu DG. Metformin-induced lacticacidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2000;6:442-6.
14. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594-602.
15. Metformin and lactic acidosis: Cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med* 2004;255:179-87.
16. Misbin R, Green R, Stadel B, Gueriguian JL, Gubbi A. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338:265-6.
17. Ahmad S, Beckett M. Recovery from ph 6.38: Lactic acidosis by hypothermia. *Emerg Med J* 2002;19:169-71.
18. Walker R, Linton A. Phenethylidiguanide: A dangerous side effect. *BMJ* 1959;2:1005-6.
19. Doorenbos CJ, Bosma RJ, Lamberts PJ. Use of urea containing dialysate to avoid disequilibrium syndrome, enabling intensive dialysis treatment of a diabetic patient with renal failure and severe metformin induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1303-4.