

METFORMINOM UZROKOVANA LAKTACIDOZA: JESMO LI DORASLI IZAZOVU RASTUĆEG PROBLEMA?

LUKA VIDOVIĆ, DAJANA KATIČIĆ i SINIŠA ŠEFER

*Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za unutarnje bolesti,
Zavod za nefrologiju i dijalizu, Zagreb, Hrvatska*

Metforminom uzrokovana laktacidoza je rijetka, životno ugrožavajuća komplikacija koja se javlja u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Nastaje kao posljedica nakupljanja metformina zbog nemogućnosti izlučivanja putem bubrega te neravnoteže između stvaranja i razgradnje laktata što ima za posljedicu tešku metaboličku acidozu. Brojne studije su pokazale malu incidenciju ove nuspojave u odnosu na veliki broj bolesnika koji uzima metformin i u odnosu na njegove brojne pozitivne terapijske učinke. Uz pridržavanje strogih uputa o doziranju metformina u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, lijek se pokazao sigurnim, međutim akutna narušavanja zdravstvenog stanja uz brzo pogoršanje bubrežne funkcije mogu dovesti do ove teške nuspojave čak i u bolesnika koji su do tada imali urednu bubrežnu funkciju. Temeljem vlastitih kliničkih iskustava u liječenju ove teške nuspojave zaključujemo da svaku tešku laktacidozu u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 uz oštećenje bubrežne funkcije, koji u redovnoj terapiji uzima metformin, treba shvatiti kao metforminom uzrokovanu laktacidozu i pristupiti svim raspoloživim mjerama intenzivnog liječenja. Ključnu ulogu u liječenju ima hemodijaliza u svojim različitim oblicima (intermitentna ili kontinuirana) pri čemu je važan ispravan odabir otopina bez laktata. Zbog visoke smrtnosti metforminom uzrokovana laktacidoza ostaje i dalje veliki terapijski problem, a liječnicima obiteljske medicine i dijabetolozima izazov u provođenju mjera prevencije.

Ključne riječi: metformin, nuspojave, laktacidoza, bubrežno zatajenje, liječenje

Adresa za dopisivanje: Luka Vidović, dr. med. i Siniša Šefer, prim., dr. med.
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradska c. 29
HR-10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: lukavidovic70@gmail.com, sinisas@net.hr

UVOD

Retrogradnom analizom podataka iz medicinske dokumentacije bolesnika koji su liječeni hemodijalizom (HD) ili kontinuiranom venovenskom hemodijafiltracijom (CVVHDF) u Zavodu za nefrologiju i dijalizu KBC Sestre milosrdnice tijekom 2016. i 2017. godine, zbog akutnog bubrežnog zatajenja (ABZ) praćenog teškom laktacidozom te uz podatak o uzimanju metformina u cilju liječenja šećerne bolesti tipa 2, došli smo do rezultata o poražavajuće lošem preživljavanju tih bolesnika unatoč poduzetim svim, za takva stanja dostupnim mjerama intenzivnog liječenja. U navedenom dvogodišnjem razdoblju provedeno je nadomještanje bubrežne funkcije u sedam takvih bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja. Svi su prethodno bili liječeni metforminom i u svih je došlo

do pogoršanja bubrežne funkcije zbog novonastalih akutnih stanja. Svi su bolesnici bili visoke životne dobi (75 do 79 godina), s visokom vrijednosti laktata u serumu kod prijema na liječenje (11,7 do 21,1 mmol/L), izrazito niskim vrijednostima pH arterijske krvi (6,8 do 7,1) i velikim manjkom baza BE (-24 do -29 mmol/L), izrazito niskom vrijednosti bikarbonata HCO₃⁻ (2,4 do 4,8 mmol/L). Kod pet bolesnika je od ranije bilo poznato kronično bubrežno zatajenje (KBZ) s procijenjenom glomerulskom filtracijom (eGF) 40-60 mL/min. , a za dvoje bolesnika nismo našli podatke o bubrežnoj funkciji prije hospitalizacije. Uzrok naglog pogoršanja bubrežne funkcije je u troje bolesnika bila urosepsa, u jedne bolesnice bilateralna pneumonija, u jedne bolesnice teška dehidracija zbog čišćenja crijeva prije endoskopske pretrage u kombinaciji s CT-om uz primjenu i.v. kontrasta, u jednog bolesnika perforacija

divertikula kolona s razvojem sepse te u jedne bolesnice opstruktivna uropatija zbog tumora u zdjelici s anurijom i razvojem sepse nakon endoskopskog pokušaja rješavanja opstrukcije uretera postavljanjem intraureteralnih „JJ“ proteza. U petero bolesnika je provedeno nadomještanje bubrežne funkcije metodom CVVHDF, a kod dvije bolesnice intermitentnom HD. Smrtni ishod se dogodio kod šest bolesnika unutar tjedan dana od početka liječenja. U bolesnice koja je imala opstruktivnu uropatiju zbog tumora u zdjelici, koja je liječena intermitentno svakodnevnim HD, došlo je do uspješnog ispravljanja metaboličke acidoze i pada koncentracije laktata ispod 3 mmol/L nakon trećeg dana liječenja, ali je smrtni ishod nastupio nakon 2 tjedna liječenja zbog sepse. Do oporavka bubrežne funkcije došlo je jedino u bolesnice kod koje je akutno bubrežno zatajenje bilo uzrokovano dehidracijom zbog primjene laksativa i kontrastne CT pretrage, a u odsutnosti sepse, koja je također liječena intermitentno svakodnevnim HD. Svi bolesnici su u cilju uspješnijeg ispravljanja metaboličke acidoze dobivali i kontinuiranu parenteralnu nadoknadu 8,4 % NaHCO₃ u dnevnoj dozi od 250-400 mEq. Nije bilo mogućnosti određivanja koncentracije metformina.

Temeljem ovih kliničkih iskustava i izvještajima drugih autora o pojavi teške, životno ugrožavajuće laktacidoze povezane s uzimanjem metformina u bolesnika s akutnim pogoršanjem bubrežne funkcije, iznosimo svoja zapažanja i korisne preporuke vezane uz prevenciju te liječenje navedenog stanja metodama intermitentne HD i CVVHDF (1).

ŠTO KAŽU SMJERNICE?

U svim smjernicama za liječenje šećerne bolesti tipa 2, metformin je prvi lijek izbora, osim ako njegova primjena nije kontraindicirana zbog značajnog oštećenja bubrežne funkcije ili drugog razloga nepodnošenja lijeka. Primjena je kontraindicirana u dijabetičkoj ketoacidozi, dijabetičkoj komi, stanjima koja mogu izazvati tkivnu hipoksiju poput srčanog ili respiratornog zatajivanja, nedavno preboljelog infarkta miokarda, ili šoka, u jetrenoj insuficijenciji, akutnoj alkoholnoj intoksikaciji te kroničnom alkoholizmu (2,3). Najozbiljnija nuspojava je laktacidoza (4). Iako se kontraindikacija za primjenu metformina do prije 5 godina (2012. g.) odnosila na poremećaj funkcije bubrega uz klirens kreatinina (ClCr) <60 mL/min, uključujući i sva stanja koja mogu pogoršati bubrežnu funkciju poput dehidracije, teške infekcije i šoka, rezultati analize ranije učinjenih kohortnih opservacijskih studija pokazali su da je opravdano pomaknuti granicu oštećenja funkcije bubrega za primjenu metformina s nekadašnjih graničnih vrijednosti od ClCr >60 mL/min na

niže (5,6). Posebice se to činilo važnim zbog činjenice da bi se, uz tako stroge granice, velikom broju dijabetičkih bolesnika uskratila ova vrsta terapije od koje bi mogli imati velike koristi (7-10). McCormac i sur. u svom preglednom članku ranije važeće kontraindikacije za liječenje metforminom proglašavaju „neutemeljenima/nevažecima“, naglašavajući kako čak i u bolesnika sa značajno oštećenom bubrežnom funkcijom i visokom životnom dobi iznad 80 godina, reducirana doza metformina ima povoljniji učinak nego njegovo neuzimanje, uz zanemarivo malu incidenciju metforminom uzrokovane laktacidoze (11). U skladu s time, kontraindikacije za primjenu metformina ovisno o stupnju oštećenja bubrežne funkcije mijenjale su se slijedom međunarodnih smjernica te u nas temeljem odobrenja Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) kako slijedi:

Od 18. 6. 2008. g. kontraindikacija za primjenu metformina je vrijednost serumskog kreatinina >135 µmol/L za muškarce, te >110 µmol/L za žene;

od 24. 2. 2012. g. kontraindikacija za primjenu metformina je vrijednost ClCr <60 mL/min;

od 28. 10. 2015. g. umjereno (stadij 3b) i teško bubrežno zatajenje ili bubrežna disfunkcija sa CrCl <45 mL/min ili procijenjena glomerularna filtracija (eGFR) <45 mL/min/1,73 m²;

i zadnja revizija od 22. 2. 2017. g. apsolutno kontraindicira primjenu metformina kod teškog zatajenja funkcije bubrega kada je ClCr ili eGFR <30 mL/min.

Kao što je vidljivo, novije preporuke idu u smjeru da se u osoba s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²) može preporučiti metformin uz prilagodbu doze i pažljivi nadzor bubrežne funkcije (12).

Tablica 1.

Doziranje metformina s obzirom na stupanj oštećenja bubrežne funkcije (preuzeto s HALMED Sažetak opisa svojstava lijeka Siofor od 25.02.2017.g.)

GFR ml/min	Ukupna maksimalna dnevna doza (podijeljena u 2-3 dnevne doze)	Dodatno razmotriti
60-89	3000 mg	Može se razmotriti smanjenje doze u odnosu na slabljenje funkcije bubrega
45-59	2000 mg	Prije uvođenja metformina u terapiju, razmotriti čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze. Početna doza iznosi najviše polovinu maksimalne doze.
30-44	1000 mg	
<30	0 mg	Metformin je kontraindiciran

PLEOTROPNI UČINCI - NOVE INDIKACIJE ZA PRIMJENU METFORMINA?

Poznata su i brojna pozitivna pleotropna djelovanja metformina, nevezana uz samo liječenje šećerne bolesti tipa 2, što mu u doglednoj budućnosti predskazuje moguću širu primjenu i u bolesnika koji nemaju dijabetes (13). Povoljan je učinak metformina na mehanizme aktivacije enzima adenozin monofosfat protein kinaze (AMPK) koji je jedan od glavnih regulacijskih čimbenika upravljanja staničnom energetskom potrošnjom. Kada je aktiviran AMPK, stanice ne stvaraju i ne pohranjuju masti, već samo razgrađuju pohranjene masti čime dovode do gubitka masnog tkiva. S obzirom na sve veći problem pretilosti u općoj populaciji, u djece i u odraslih, metformin bi se mogao u budućnosti masovnije primjenjivati s ciljem regulacije tjelesne težine, umanjujući time rizike srčanožilnih bolesti (14). Učinkom na inhibiciju kompleksa I. respiratornog ciklusa, pretpostavlja se da metformin, još nedovoljno razjašnjenim mehanizmima, dovodi do smanjene rigidnosti stanične membrane za koju se zna da ima važnu ulogu u razvoju komplikacija dijabetesa. Primjena metformina u stadiju predijabetesa, uz ostale nefarmakološke mjere prevencije, pokazala je u studiji na 3234 ispitanika smanjenje incidencije šećerne bolesti tipa 2 za čak 31 % (15). Zadnjih desetak godina se učestalo spominje i potencijalno protektivna uloga metformina u prevenciji i usporavanju razvoja dijabetičke nefropatije. Metformin specifično djeluje smanjujući ekspresiju hipoksijom induciranog čimbenika 1 (HIF-1) i njegovih specifičnih ciljnih gena. Budući da se kronična hipoksija i posljedična povećana ekspresija HIF-1 danas smatra ključnim događajem za početak i napredovanje dijabetičke nefropatije i bubrežne fibroze, kontrola nad kroničnom hipoksijom bubrežnog parenhima postaje nova terapijska strategija za prevenciju dijabetičke nefropatije (16). Istraživanja su pokazala da metformin ima veliki potencijal u prevenciji stvaranja oksalatnih bubrežnih kamenaca, u kardioprotekciji, kao inhibitor kancerogeneze, u gestacijskom dijabetesu i kod policistične bolesti jajnika te u mogućoj prevenciji i usporavanju razvoja Alzheimerove bolesti (17,18).

LAKTATI I ACIDOZA

Zbog brojnih poznatih, ponekad i životno ugrožavajućih komplikacija liječenja metforminom, proizvođači lijekova koji sadrže metformin i HALMED navode jasne upute i vrlo stroga upozorenja vezana uz komplikacije koje nastaju u rizičnih bolesnika s pogoršanjem bubrežne funkcije, a prije svega uz nastanak životno ugrožavajuće laktacidoze.

Laktacidoza uzrokovana metforminom nastaje zbog porasta koncentracije metformina u krvi, zbog smanjenog bubrežnog izlučivanja u bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije, poticanjem pretvorbe glukoze u laktat i zbog inhibicije kompleksa I. mitohondrijskog respiracijskog lanca, što dovodi do poremećaja glukoneogeneze u jetri i inhibicije respiracijskog ciklusa mitohondrija u tkivima u kojima se laktat metabolizira (jetra, skeletni mišići, srčani mišić, bubrezi). Stanja povezana s hipoperfuzijom tkiva i sepsom dodatno remete metabolizam laktata povećavajući njihovu koncentraciju. Povećano stvaranje laktata nastaje u uvjetima anaerobnog metabolizma zbog ishemije tkiva. U zdravom organizmu odstranjivanje laktata iz krvi može se odvijati oksidacijom unutar mišićnih vlakana u kojima su laktati i proizvedeni ili se već nastali laktat može prevesti na druga vlakna mišića za oksidaciju. Laktat koji se ne oksidira na ovaj način difundira iz mišića u kapilare i transportira se krvlju do jetre. Procesom poznatim kao Corijev ciklus laktat se može pretvoriti u piruvat u prisutnosti kisika, a piruvat se zatim može pretvoriti u glukozu. Ova glukoza može biti metabolizirana tijekom mišićnog rada ili pohranjena u mišićima kao glikogen za kasniju uporabu (19). Temeljem tih saznanja laktat treba promatrati kao korisni oblik potencijalne energije. U uvjetima gomilanja vodikovih iona u stanicama i intersticiju zbog ishemije može se pretpostaviti da je i svaki porast proizvodnje laktata štetan jer će dodatno povećati proizvodnju vodikovih iona i time produbiti metaboličku acidozu. Međutim, u uvjetima kada se laktat može normalno ili pojačano odstranjivati razgradnjom u jetri, njegovo pojačano stvaranje u perifernim, ishemijom pogođenim tkivima, može imati povoljan učinak na kontrolu acidoze. Laktat ima sposobnost vezanja vodikovih iona i omogućava njihov transport iz hipoksemijom pogođenih stanica. Na taj način povećana koncentracija laktata se podudara sa stupnjem stanične acidoze te su oni dobar biomarker tkivne ishemije i anaerobnog metabolizma (20).

Na temelju navedenih spoznaja, sve dok je kapacitet odstranjivanja laktata održan, produkcija laktata može imati pozitivan učinak na kontrolu i odgađanje nastanka teže stanične acidoze. Kako su metabolizam laktata i njegove fiziološke uloge zadnjih nekoliko desetljeća u najvećoj mjeri istraživane na populaciji zdravih ljudi, uglavnom vrhunskih sportaša, laktat je sam po sebi dobar potencijalni izvor energije u zdravom organizmu i u uvjetima ravnoteže njegovog stvaranja i pregradnje (21). Međutim, navedene znanstvene spoznaje vezane uz laktate ostavljaju i otvaraju još uvijek brojne nedoumice o pravoj ulozi laktata u stanjima neravnoteže njegovog pojačanog stvaranja i smanjenog odstranjivanja, pogotovo u kritično bolesnih. Temeljem koncepta klasične podjele laktacidoze Cohena i Woodsa iz 1997. g. na onu koja nastaje

u uvjetima tkivne hipoperfuzije i hipoksemije, kakvu vidamo kod septičkog ili kardiogenog šoka (tip A) i na onu koja nastaje u uvjetima odsutnosti tkivne hipoperfuzije i hipoksemije kao kod intoksikacije metforminom i teško oštećene funkcije jetre (tip B), možemo zaključiti da kombinacije tipova etioloških čimbenika u razvoju laktacidoze, sepsa i zatajenje funkcije jednog ili više organa u kombinaciji s toksičnim djelovanjem metformina dodatno komplicira razumijevanje uloge laktata u cijelom patofiziološkom zbivanju, ali sigurno otežava liječenje i značajno umanjuje izgleda za preživljavanje kritično bolesnih (22).

NA KOJE BOLESNIKE TREBA OBRATITI POSEBNU POZORNOST?

S obzirom na visoku incidenciju šećerne bolesti tipa 2, i činjenicu da je metformin lijek prvog izbora koji uzima vrlo veliki broj bolesnika, incidencija laktacidoze uzrokovane metforminom procjenjuje se tek na 0,03 do 0,06 na 1000/bolesnik/godina (23,24). Prava incidencija nije poznata, jer se podatci o laktacidozi uzrokovanoj metforminom temelje na prikazima slučajeva i prijavama nuspojava lijekova koje unatoč obvezi, ne provode redovito svi liječnici. Laktacidoza uzrokovana metforminom je životno ugrožavajuće stanje. Kliničkom slikom dominira Kussmaulov acidotični tip disanja, često klinički znakovi teške dehidracije ili hipervolemije ovisno o uzroku pogoršanja bubrežne funkcije, grčeviti bolovi u trbuhu, opća slabost i nemoć, pomućenje stanja svijesti do stadija kome, a laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35, a često manji od 7!!), povišenu razinu laktata u plazmi (>5 mmol/L) i povećan anionski procjep. Navedenom stanju mogu prethoditi različiti događaji koji različitom brzinom mogu dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije (dehidracija zbog proljeva i povraćanja, infekcije, nemogućnosti uzimanja hrane i tekućine, nefrotoksični lijekovi, kontrastne radiološke pretrage, primjena veće količine sredstava za čišćenje crijeva za endoskopske pretrage kao i laksativa, popuštanje srca s posljedičnim slabljenjem funkcije bubrega, arterijska hipotenzija s hipoperfuzijom bubrega različitih uzroka) ili u slučaju pokušaja suicida velikim dozama metformina u odsustvu bubrežnog zatajenja (25). U osoba starije životne dobi, pogotovo u onih s brojnim komorbiditetima, razvoj bubrežnog zatajenja i teška laktacidoza mogu se razviti unutar 24-48 sati. Slučajevi laktacidoze uzrokovane metforminom opisani su i u bolesnika bez preegzistentnih bolesti bubrega kod kojih je akutna bolest dovela do naglog zatajenja funkcije bubrega (26,27). Upravo zbog toga ovakva stanja treba na vrijeme dijagnosticirati i odmah započeti liječenje. Uz podatak o uzimanju metformina minimum pretraga za postavljanje dijagnoze su acidobazni status (ABS) arterijske ili kapi-

larne krvi, koncentracija laktata u plazmi, pokazatelji bubrežne funkcije (ureja, kreatinin) i elektroliti. Kako ni koncentraciju laktata, a ni ABS kod nas nije moguće učiniti u većini izvanbolničkih laboratorija, dijagnozu je moguće postaviti tek nakon dolaska bolesnika u bolnicu. Bolesnici u većini slučajeva bivaju dovedeni u bolnicu zbog lošeg općeg stanja, a rijetko kada se prije bolničke obrade uopće postavi sumnja da je laktacidoza uzrok, odnosno posljedica djelovanja metformina u sklopu akutne bolesti koja dovodi do pogoršanja bubrežne funkcije. Ako se loše opće stanje bolesnika ne poveže s djelovanjem metformina, dijagnoza je previđena, a gubitak od svega nekoliko sati do početka liječenja može biti presudan za preživljavanje. Nedostupnost laboratorijskih pretraga za brzo ambulantno postavljanje dijagnoze laktacidoze vjerojatni je uzrok neprepoznavanja komplikacije terapije metforminom i neprepoznati uzrok smrti dijela populacije dijabetičkih bolesnika starije životne dobi s čimbenicima rizika za razvoj ovakvog stanja, ali i pojedinih zdravih, naglo i akutno teško oboljelih kojima bolnička zdravstvena zaštita nije lako i brzo dostupna (ruralno stanovništvo, otočko stanovništvo). Opremanje ambulanti obiteljske medicine i timova hitne medicinske pomoći koji izlaze na teren malim prijenosnim automatiziranim biokemijskim analizatorima pomoću kojih se mogu odrediti elektroliti, ABS i laktati u roku od nekoliko minuta, uvelike bi doprinijela brzom dijagnostici i početku liječenja ovog životno ugrožavajućeg stanja. Na taj način bi se tijekom vremena došlo do točnije incidencije laktacidoze uzrokovane metforminom. Čak i kada se dijagnosticira laktacidoza na temelju laboratorijskih nalaza u kritično oboljelih u stanju septičkog šoka, ABZ, popuštanja funkcije srca uz tešku hipoperfuziju organa i tkiva, još uvijek ne možemo biti sigurni radi li se o laktacidozi uzrokovanoj metforminom ili onoj koja nastaje zbog ishemije i hipoksemije perifernih tkiva u bolesnika koji su uzimali metformin. Za točno postavljanje dijagnoze trebalo bi odrediti koncentraciju metformina u krvi, što na žalost nije moguće napraviti čak ni u laboratorijima pojedinih kliničkih bolničkih centara. Tada se oslanjamo na anamnestičke, najčešće heteroanamnestičke podatke o uzimanju metformina, jer je većina bolesnika s teškom laktacidozom izvan verbalnog kontakta. Podatci o uzimanju metformina u medicinskoj dokumentaciji često nisu u trenutku hospitalizacije dostupni, a informatičko povezivanje cjelokupnog zdravstvenog sustava omogućilo bi bolji uvid u terapiju koju pojedini bolesnik uzima. Mogućnost mjerenja koncentracije metformina u krvi bolesnika s teškom laktacidozom bi uvelike doprinijela točnosti podataka o stvarnoj incidenciji ove nuspojave lijeka. Terapijska koncentracija metformina je 1-2 µg/mL, koncentracije metformina više od 5 µg/mL mogu se dovesti u vezu s laktacidozom, a pri teškoj laktacidozi, koncentracija metformina može biti i do 50µg/mL (28).

JE LI METFORMIN BAŠ UVIJEK GLAVNI KRIVAC?

Unatoč već ranije navedenoj niskoj incidenciji metforminom uzrokovane laktacidoze koja je ozbiljno životno ugrožavajuće stanje, Lelai i sur. u svom recentno objavljenom preglednom članku nastoje ohrabriti kliničare u širokoj primjeni metformina ističući i dalje nisku incidenciju prave metforminom uzrokovane laktacidoze, a možda čak i njezinu precijenjenost unutar te niske incidencije, jer su kliničari skloni svaku laktacidozu u bolesnika koji uzima metformin proglasiti za metforminom uzrokovanu laktacidozu (29). Radi boljeg razumijevanja odnosa metformina, hiperlaktatemije i acidoze, u uporabi su tri različita termina koji opisuju tu vezu i moguće scenarije u bolesnika koji uzimaju metformin. Prva je „s metforminom nepovezana laktacidoza“ (engl. *metformin-unrelated lactic acidosis* - MULA). Smatra se da je ona najčešći scenarij u kojem je laktacidoza uzrokovana povećanim stvaranjem i smanjenom razgradnjom laktata uz normalnu ili nisku koncentraciju metformina u krvi bolesnika. Ovisno o uspjehu liječenja osnovnog uzroka hiperlaktatemije i acidoze, uz ukidanje metformina iz terapije, izgledi za preživljavanje bolesnika bi trebali biti dobri. Drugi scenarij je „metforminom uzrokovana laktacidoza“ (engl. *metformin-induced lactic acidosis* - MILA) koja nastaje isključivo zbog akumulacije metformina koji utječe na razvoj i progresiju laktacidoze te ima obično vrlo lošu prognozu unatoč mjerama liječenja. Upravo ovakav scenarij se događa u bolesnika s ABZ koji i dalje uzimaju metformin. Treći scenarij je tzv. „s metforminom povezana laktacidoza“ (engl. *metformin-associated lactic acidosis* - MALA) koja nastaje u bolesnika koji uzimaju metformin, ali laktacidoza nije primarno i isključivo uzrokovana metforminom već obično kombinacijom djelovanja metformina i popratnih bolesti koje podržavaju povećanu produkciju laktata i njihovu smanjenu razgradnju. Jasno je, da je u kliničkoj praksi vrlo teško i gotovo nemoguće strogo razlikovati MILA od MALA, jer zatajenje jednog organskog sustava u kritično bolesnih brzo vodi do multiorganskog zatajivanja. Iz navedenih nazivlja vidljivo je da je osnovni uvjet svrstavanja bolesnika u pojedinu skupinu isključivo mogućnost određivanja koncentracije metformina u krvi. Bez mogućnosti određivanja koncentracije metformina u krvi najprikladniji naziv za stanje svih ovih bolesnika bi bio „acidoza povezana sa hiperlaktatemijom u bolesnika liječenih metforminom“ (engl. *hyperlactatemia-associated acidosis in a metformin-treated patient*). Time bi se izbjeglo eventualno lažno prijavljivanje većeg broja slučajeva metforminom uzrokovane laktacidoze, odnosno moguće je i obrnuto, tj. lažno manji broj slučajeva. Unatoč istaknutoj važnosti mjerenja koncentracije metformina u krvi bolesnika temeljem koje bi se s još većom sigurnošću mogla zaključiti njegova eventualna uloga

kao etiološkog čimbenika teške laktacidoze i u preživljavanju bolesnika s teškom laktacidozom, autori u recentno objavljenim radovima i dalje ne mjereći i ne uzimajući u obzir koncentraciju metformina, zaključuju kako nema razlike u preživljavanju kritično bolesnih s laktacidozom koji su uzimali ili nisu uzimali metformin, ali i oni ističu veliku smrtnost bolesnika s teškom laktacidozom (30). Budući da i MILA i MALA, kojima je poveznica povišena koncentracija metformina, imaju lošu prognozu unatoč mjerama intenzivnog liječenja, a bolesnike s MULA-om nismo u mogućnosti izdvojiti, ako ne možemo mjeriti koncentraciju metformina, u bolesnika iz sve tri skupine treba provoditi mjere intenzivnog liječenja kao da se radi o metforminom uzrokovanj laktacidozi. To se u najvećoj mjeri odnosi na strategiju intenziviranja liječenja intermitentnom HD.

RADIOLOŠKE KONTRASTNE PRETRAGE I METFORMIN

Prema uputama HALMED-a za korištenje metformina posebna se pozornost pridaje mjerama prevencije u bolesnika kod kojih se provode kontrastne radiološke pretrage. Prema njima se primjena metformina mora prekinuti prije pretrage kod svih bolesnika koji ga uzimaju bez obzira na prethodnu urednu bubrežnu funkciju, a s njegovom ponovnom primjenom smije se započeti tek 48 sati poslije obavljene pretrage, pod uvjetom da je funkcija bubrega u ponovljenoj kontroli procijenjena kao stabilna. Intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava može izazvati tzv. kontrastom uzrokovanu nefropatiju s ABZ što može dovesti do nakupljanja metformina uz razvoj laktacidoze. Budući da se zadnjih godina kontrastne radiološke pretrage obavljaju u vrlo velikom broju ambulantno ili uz jednodnevne hospitalizacije u dnevnim bolnicama, briga o bubrežnoj funkciji nakon obavljene pretrage za dio bolesnika ostaje na liječniku obiteljske medicine koji nije svim bolesnicima uvijek i lako dostupan (npr. pretraga obavljena prije vikenda). Kod većine bolesnika, za kontrolu glikemije u tom će razdoblju biti dovoljno strogo se pridržavati uputa vezanih za dijabetičku dijetu, a u manjeg broja će trebati primijeniti neki drugi antihiperqlikemik, dok se metformin ne vrati u redovitu terapiju, što zahtijeva dodatni angažman i za bolesnika i za liječnika. Unatoč porastu broja kontrastnih radioloških pretraga zadnjih godina, broj bolesnika kod kojih se razvije bubrežno zatajenje koje zahtijeva nadomještanje bubrežne funkcije ne raste u skladu s brojem pretraga. To je vjerojatno posljedica velikog stupnja senzibilizacije liječnika svih profila (liječnika koji ordinira pretragu, radiologa koji izvodi pretragu i daje jodni kontrast) (31). Radiološki protokoli koji se za svakog pojedinog bolesnika popunjavaju prije izvo-

denja kontrastne pretrage sadrže podatke o recentnim vrijednostima kreatinina iz čega se izračunom procjenjuje glomerularna filtracija temeljem čega se odlučuje o davanju ili ne davanju kontrastnog sredstva. Uvrštavanjem u te protokole i podatka o tome uzima li bolesnik metformin i je li ga prekinuo uzimati prije pretrage, sigurno bi se dodatno umanjila vjerojatnost razvoja metforminom uzrokovane laktacidoze nakon učinjene kontrastne radiološke pretrage.

KAKO LIJEČITI LAKTACIDOZU U BOLESNIKA KOJI UZIMAJU METFORMIN?

Svaku tešku laktacidozu u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 uz oštećenje bubrežne funkcije, koji u redovnoj terapiji uzima metformin treba shvatiti kao metforminom uzrokovanu laktacidozu i pristupiti svim raspoloživim mjerama intenzivnog liječenja.

Metoda izbora u liječenju je klasična HD. HD se uspješno i brzo odstranjuju laktati, bikarbonati iz dijalizne otopine ispravljaju metaboličku acidozu, uspješno se odstranjuje metformin, jer je molekula dijalizibilna, ispravlja se hiperkalemija koja je često prisutna uz bubrežno zatajenje, odstranjuju se uremijski toksini, ultrafiltracijom se odstranjuje suvišak tekućine, ako je bolesnik u hipervolumnom stanju, ispravlja se hiperfosfatemija. Eventualnu hipokalemiju ispravljamo dodavanjem kalija tijekom HD, a hipovolemiju parenteralnom nadoknadom tekućine prema kliničkoj procjeni i mjerenjem pokazatelja stanja hidriranosti bolesnika. Mogućnost mijenjanja koncentracije bikarbonata u otopini za dijalizu, pomoću suvremenih aparata za HD, od bazalne vrijednosti koja iznosi obično 32 mmol/L do čak preko 40 mmol/L, omogućava puno bržu korekciju metaboličke acidoze u odnosu na otopine za CVVHDF koje imaju stalnu i nepromjenjivu koncentraciju bikarbonata od 32 mmol/L. Budući da je za ispravljanje teške metaboličke acidoze s hiperlaktatemijom potrebna vrlo velika količina bikarbonata, intravenski infundirani bikarbonati mogu imati nepovoljne učinke u smislu pogoršanja opskrbe kisikom povećavajući arterijski i tkivni kapilarni parcijalni tlak CO₂, a time hipoksemija dodatno inducira glikolizu i dodatnu produkciju laktata. Natrij iz bikarbonata može dovesti do hipernatremije i volumnog preopterećenja bolesnika s kardiomiopatijom. Zbog toga davanje bikarbonata u kombinaciji s dijalizom i tijekom dijalize nije štetan, već optimalan izbor ispravljanja teške acidoze u kardiopata i septičnih bolesnika kod kojih prijete srčana dekompenzacija. S obzirom da se radi o *intoksikaciji* metforminom, potrebno je provoditi HD dužeg trajanja (4-6 sati pa i duže) zbog povratnog „rebound“ fenomena kada metformin nakon prestanka postupka HD iz intersticijske

tekućine ponovno prelazi u krv bolesnika. HD treba svakodnevno ponavljati do ispravljanja laktacidoze, odnosno oporavka ili stabilizacije oštećene bubrežne funkcije i kliničkog oporavka bolesnika. Budući da je većina bolesnika s teškom laktacidozom već pri dolasku u bolnicu izrazito lošeg općeg stanja, sa znakovima šoka, arterijskom hipotenzijom, ponekad potrebom za mehaničkom ventilacijom, dijaliza se provodi u jedinicama intenzivnog liječenja primjenom metode kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije; kontinuiranom venovenskom hemodijalizom ili hemodijafiltracijom (CVVHD/CVVHDF). CVVHD/CVVHDF se provodi kontinuirano tijekom više dana pa je pogodna za odstranjivanje metformina i izbjegavanje „rebound“ fenomenom uzrokovanog porasta koncentracija metformina u krvi kao što je to slučaj između dva postupka klasične intermitentne HD (32). Ako bolesnik nema sepsu i nije u septičkom šoku, ako ne treba primijeniti konvekciju za odstranjivanje velikih molekula, dovoljno je provoditi CVVHD. Ako se odlučimo za provođenje CVVHD/CVVHDF, iznimno je važan adekvatan odabir otopina (dijalizata i nadomjesne otopine). Do prije desetak godina na tržištu su se nalazile isključivo otopine koje su kao pufer imale laktate. Laktatima je lakše stabilizirati sterilnu elektrolitsku dijaliznu otopinu, a oni su ujedno služili i za ispravljanje metaboličke acidoze procesom pregradnje u bikarbonate koji se odvija u jetri u ekvimolarnom odnosu. Takva otopina bila je relativno jeftinija od novijih otopina koje u svom sastavu imaju samo bikarbonate, ali se njome nije mogla ispravljati laktacidoza. Na našem tržištu su u velikoj mjeri zastupljene otopine tvrtke Gambro (Hemosol B0® by Hospal, Sondalo, Italy) koje u svom sastavu osim 32 mmol/L bikarbonata imaju i 3 mmol/L laktata.

Laktati i dalje ostaju samo dobar biomarker koji ukazuje na pojačani anaerobni metabolizam i njihova visoka koncentracija u krvi kritično bolesnih ukazuje na lošu prognozu ishoda liječenja. Nema nikakvih, a pogotovo ne jasnih preporuka, treba li laktate u bolesnika s teškom laktacidozom uzrokovanom metforminom odstranjivati, jer samo liječenje HD ili CVVHDF dovodi do njihovog odstranjivanja kroz dijaliznu membranu u otopinu za dijalizu, ali isto tako nema jasnih preporuka je li dodavanje čak i manjih količina laktata takvim bolesnicima u obliku infuzija kontraindicirano i štetno. Istraživanja na zdravim sportašima su pokazala da su laktati korisni u odgađanju nastanka unutarstanične acidoze vežući na sebe ione vodika i služeći kao pogonsko gorivo iz kojeg nastaje glukoza u uvjetima ravnomyjernog stvaranja i metaboličke pregradnje laktata (33). Sukladno izvještajima o pogoršanju laktacidoze u bolesnika sa zatajenjem funkcije jetre kod kojih je primjenjivana otopina za dijalizu koja je osim bikarbonata sadržavala i malu dozu laktata, laktacidozu uzrokovanu metforminom ne bi trebali liječi-

ti otopinama koje sadrže laktate (34,35). Tome u prilog indirektno ukazuje i najnovija, revidirana preporuka HALMED-a od 25. 1. 2016. g. povezana s odobrenjem stavljanja na tržište infuzijske otopine Hartman koja u svom sastavu ima 28 mmol/L laktata, a koju je kontraindicirano davati bolesnicima „sa smanjenom iskorištenosti laktata i hiperlaktatemijom“ (36). U starim verzijama odobrenja Halmeda iz 2005. i 2009. g. nema navedenih kontraindikacija kod hiperlaktatemije za istu otopinu (37). I preporuka FDA za Baxterovu otopinu Ringerov laktat koja također sadrži 28 mmol/L laktata, navodi da „nije namijenjena za liječenje laktacidoze i teške metaboličke acidoze“ (38). Ako nam otopina koja sadrži samo bikarbonat kao pufer nije dostupna, a klasičnu HD nismo u mogućnosti učiniti, otopinu Hemosol sa 3 mmol/L laktata treba primijeniti isključivo kao dijalizat pri postupku CVVHD. Budući da otopina sadrži relativno nisku koncentraciju laktata, omogućit će postupno, ali i znatno sporije odstranjivanje lakata iz krvi u odnosu na otopinu bez laktata, što u konačnici možda može umanjiti izgled bolesnika za preživljavanje. Zbog brzog prelaska laktata iz krvi u otopinu za dijalizu, u kojoj već ima laktata, vrlo brzo će doći do pada koncentracijskog gradijenta za laktate, pa su potrebni maksimalni protoci dijalizata uz potrošnju veće količine dijalizne otopine. U slučaju da je potrebno provoditi CVVHDF, kao nadomjesnu otopinu treba koristiti isključivo otopinu bez laktata unatoč tom što je koncentracija laktata u otopini Hemosol svega 3 mmol/L. Proizvođač otopina Gambro među otopinama bez laktata nudi jedino otopinu *Phoxyllium* koja sadrži 1,2 mmol/L fosfata, 30 mmol/L bikarbonata i 4 mmol/L kalija. Ako se radi o bolesniku s hiperfosfatemijom i hiperkalemijom, navedenu otopinu također ne možemo koristiti kao nadomjesnu otopinu ni kao dijalizat. Ovo je primjer da čak ni pojedini veliki, svjetski renomirani proizvođači otopina za CVVHD/HDF, nisu trenutno spremni za nove izazove u liječenju metforminom uzrokovane laktacidoze. Važno je napomenuti da HALMED u opisu svojstava Hemosola od 8. 5. 2008. g. također ne navodi tešku laktacidozu ni hiperlaktatemiju kao kontraindikaciju za primjenu otopine Hemosol, već je odluka o primjeni očito prepuštena znanju i iskustvu kliničara. Najnovije smjernice za liječenje sepse iz 2017. g. ističu praćenje koncentracije laktata kao jedan od temeljnih prognostičkih alata, i to od same resuscitacije u izvanbolničkim uvjetima pa do krajnjeg ishoda liječenja bolesnika sa sepsom (39-41):

Iz navedenih smjernica može se indirektno zaključiti da bi dodavanje laktata nadomjesnom otopinom za vrijeme CVVHDF onemogućavalo uvid u realno stanje te umanjilo prognostičku vrijednost mjerenja laktata tijekom liječenja. Poznato je da laktacidoza može umanjiti srčanu kontraktilnost, smanjiti minutni volumen, krvni tlak i time tkivnu perfuziju. U uvjetima

laktacidoze, povećana je osjetljivost miokarda na aritmije te može biti umanjena srčanožilna reakcija na primjenu kateholamina koji se koriste kao inotropna potpora u kritično bolesnih. Iako uloga visoke koncentracije lakata u kritično bolesnih još uvijek nije potpuno jasna, Samaja i sur. su još 1999. g. pokazali na ispitivanjima *in vitro* da visoka koncentracija laktata i u odsutnosti niskog pH vrlo nepovoljno djeluje na kontraktilnost miokarda i ireverzibilno je narušava remeteći funkciju mitohondrija za razliku od same acidoze koja to čini reverzibilno (42).

ZAKLJUČAK

Treba napomenuti da je broj bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti i oštećenom bubrežnom funkcijom koji se liječe metforminom sve veći, a da će se u skoroj budućnosti metformin zbog svojih brojnih pozitivnih pleiotropnih učinaka sve više koristiti i u bolesnika koji ne boluju od dijabetesa. Zbog toga je neophodno i važno ciljanom edukacijom senzibilizirati sve profile zdravstvenih djelatnika na problem nuspojava uzimanja metformina, prepoznavanja bolesnika s povećanim rizikom i simptoma laktacidoze. Također je neophodna temeljita edukacija bolesnika i članova obitelji od strane zdravstvenih djelatnika, vezana uz potrebu javljanja liječniku u slučaju pogoršanja zdravstvenog stanja kako bi se na vrijeme uočilo eventualno pogoršanje bubrežne funkcije i metformin na vrijeme ukinuo iz redovite terapije. Široka dostupnost brze laboratorijske dijagnostike koja omogućava mjerenje pH krvi i koncentracije laktata u plazmi omogućila bi brzu dijagnostiku laktacidoze. Omogućavanje mjerenja koncentracije metformina u krvi u većim bolničkim laboratorijima doprinijelo bi postavljanju točne dijagnoze uz lakše isključivanje drugih uzroka teške laktacidoze te time prilagodila dinamika liječenja dijalizom i ostalih mjera intenzivnog liječenja. Potrebno je nastojati pridržavati se uputa o prevenciji razvoja laktacidoze uzrokovane metforminom kako nalaže HALMED, iako se to u pojedinim situacijama u redovitoj praksi čini nemoguće provesti. Prolongirana, višesatna klasična intermitentna HD je i dalje zlatni standard za liječenje metforminom uzrokovane laktacidoze i bubrežnog zatajenja. Kontinuirane metode nadomještanja bubrežne funkcije su dobra metoda liječenja za izrazito hemodinamski nestabilne bolesnike kod kojih se ne može provoditi klasična intermitentna HD. Obavezno je potrebno obratiti pozornost odabiru otopina za kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije. Za provođenje tih metoda trebala bi se koristiti otopina koja ne sadržava laktate. Ako otopina sadržava malu koncentraciju laktata treba se koristiti isključivo kao dijalizat, a nikako kao nadomjesna otopina za hemodijalizu. Svaku tešku laktacidozu u

bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 uz oštećenje bubrežne funkcije, koji u redovnoj terapiji uzima metformin, treba shvatiti kao metforminom uzrokovanu laktacidozu i pristupiti svim raspoloživim mjerama intenzivnog liječenja. Uz pridržavanje predloženih mjera prevencije i prilagodbu dnevnih doza metformina stupnju oštećenja bubrežne funkcije metformin se do sada u brojnim studijama pokazao kao siguran lijek, ali treba imati na umu da svako akutno narušavanje zdravstvenog stanja koje utječe na brzu progresiju bubrežnog oštećenja može čak i u do tada zdravih osoba dovesti do životno ugrožavajuće laktacidoze povezane s uzimanjem metformina. Zbog visoke smrtnosti metforminom uzrokovana laktacidoza ostaje i dalje veliki terapijski problem, a liječnicima obiteljske medicine i dijabetologima izazov u provođenju mjera prevencije.

L I T E R A T U R A

1. Čupić M, Dumančić J, Potočnjak I, Klobučar I, Trbušić M, Degoricija V. Metabolic acidosis - expected and fatal adverse effects of metformin and empagliflozin: case series and literature review. *Endocrine Oncol Metabolism* 2016; 3: 216-25.
2. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 925-8.
3. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes – a population based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001; 18: 483-8.
4. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD002967.
5. Warren RE, Strachan MW, Wild S, McKnight JA. Introducing estimated glomerular filtration rate (eGFR) into clinical practice in the UK: implications for the use of metformin. *Diabet Med* 2007; 24: 494-7.
6. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007; 24: 1160-3.
7. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild – to – moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431-7.
8. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011; 118: 380-3.
9. Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 412-8.
10. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1488-97.
11. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 2005; 173: 502-4.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes [CG87]. London, NICE, 2009. (elektronički časopis), dostupno na <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
13. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci* 2012; 122: 253-70.
14. Pastor-Villaescusa B, Cañete MD, Caballero-Villarraso J i sur. Metformin for obesity in prepubertal and pubertal children: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2017; 140: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2017/06/08/peds.2016-4285>.
15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE i sur. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393-403.
16. Cufi S, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraros C, Martin-Castillo B, Joven J, Menendez JA. Metformin against TGFbeta-induced epithelial-to-mesenchymal transition (EMT): from cancer stem cells to aging-associated fibrosis. *Cell Cycle* 2010; 9:4461-8.
17. Yang X, Ding H, Qin Z, Zhang C, Qi S. Metformin Prevents Renal Stone Formation through an Antioxidant Mechanism In Vitro and In Vivo. *Oxid Med Cell Longev.*2016;2016:4156075.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5066015/>
18. Janić M, Volčanšek Š, Lunder M, Janež A. Metformin: from mechanisms of action to advance clinical use. *Zdrav Vestn* 2017; 86: 138-57.
19. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 2003; 558: 5-30.
20. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: 502-16.
21. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: 502-16.
22. Cohen RD, Woods HF. Clinical and Biochemical Aspects of Lactate Acidosis. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1976, 1-200.
23. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int* 2015; 2: 308-22.
24. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF i sur. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2014; 37: 2218-24.)
25. Suchard JR, Grotsky TA. Fatal Metformin Overdose Presenting with Progressive Hyperglycemia. *West J Emerg Med* 2008; 9: 160-4.
26. Ellis AK, Iliescu EA. Metformin-associated lactic acidosis in a low risk patient. *Can J Clin Pharmacol* 2001; 8: 104-6.

27. Bruijstens LA, van Luin M, Buscher-Jungerhans PM, Bosch FH. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *Neth J Med* 2008; 66: 185-90.
28. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 818-23.
29. Lalau JD, Kajbof F, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiensperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1502-12.
30. Huang W, Castelino RL, Peterson GM. Lactic acidosis and the relationship with metformin usage. Case reports. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4998.
31. Chui W. Metformin and contrast media. *The Hong Kong Medical Diary. Drug Rev* 2006; 6: 19-20.
32. Rifkin SI, McFarren C, Juvvadi R, Weinstein SS. Prolonged hemodialysis for severe metformin intoxication. *Ren Fail* 2011; 33: 459-61.
33. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 315-21.
34. Ho KM. Hyperlactataemia induced by CVVHDF with low lactate bicarbonate-buffered solutions in patients with liver dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 4: 1096-9.
35. Kierdorf HP, Leute C, ARNS S. Lactate- or bicarbonate-buffered solutions in continuous extracorporeal renal replacement therapies. *Kidney Int* 1999; 56: 32-6.
36. Hartmanova otopina, Sažetak opisa svojstava lijeka. http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-02-513.pdf
37. Hartmanova otopina, Sažetak opisa svojstava lijeka. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-05-01-494.pdf>
38. Lactated Ringer description, Baxter HealthCare Corp. Revised 05/2017. <https://www.drugs.com/pro/lactated-ringers.html>
39. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W i sur. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-77.
40. Casserly B, Phillips GS, Schorr C i sur. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43: 567-73.
41. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ i sur. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 752-61.
42. Samaja M, Allibardi S, Milano G i sur. Differential depression of myocardial function and metabolism by lactate and H⁺. *Am J Physiol* 1999; 276; 2: 3-8.

SUMMARY

METFORMIN-INDUCED LACTIC ACIDOSIS: ARE WE UP TO THE CHALLENGE OF A GROWING PROBLEM?

L. VIDOVIĆ, D. KATIČIĆ and S. ŠEFER

Department of Nephrology and Dialysis, Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Zagreb, Croatia

Metformin-induced lactic acidosis is an uncommon, life-threatening complication occurring in patients with impaired kidney function. It develops as a result of metformin accumulation due to the inability of renal excretion and the imbalance of lactate metabolism, resulting in severe metabolic acidosis. Various studies have shown a small incidence of this complication as opposed to the large number of patients taking metformin. Provided the strict dosage measures are implemented, metformin has been shown to be a safe drug. However, any acute illness resulting in rapid kidney function deterioration can lead to this severe complication, even in patients with normal initial renal function. Based on our clinical experience in treating this severe side effect, we conclude that any severe lactic acidosis in patients with type 2 diabetes treated with metformin, with impaired renal function should be understood as metformin-induced lactic acidosis, and all available intensive care measures should be taken. Hemodialysis in its different forms (intermittent or continuous) plays a key role in the treatment, whereby it is important to appropriately select solutions that should not contain lactate. Due to the high mortality, metformin-induced lactic acidosis remains a major therapeutic problem, as well as a challenge in implementing preventive measures by family physicians and diabetologists.

Key words: metformin, adverse effects, lactic acidosis, kidney failure, treatment