

Metformin u nemocných s 2. typem diabetes mellitus a laktátová acidóza – editorial

Jiří Charvát

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Komentář k | Editorial on

Borbély Z. Chronická obličková choroba, metformín a laktátová acidóza. Vnitř Lék 2016; 62(4): 299–303.

Úvod

Metformin je lék, který je podáván jako iniciální terapie u nemocných s 2. typem diabetes mellitus již více než 20 let. Metformin patří do skupiny biguanidů, inhibuje v mitochondriích dýchací řetězec, tím snižuje tvorbu energie pomocí aerobního metabolismu. Snížená hepatální produkce glukózy vysvětluje jeho antihyperglykemický účinek. Metformin je doporučován odbornými společnostmi po celém světě, protože jde o přípravek, který je účinný, bezpečný z hlediska rizika vzniku hypoglykemie, levný, a zejména má dle klinických studií pozitivní vliv na kardiovaskulární riziko [1]. Vzhledem k tomu, že metformin je vylučován ledvinami, může u nemocných se zhoršením renálních funkcí docházet k jeho kumulaci, což potenciálně může mít za následek zvýšení hladiny laktátu v krvi a vývoj laktátové acidózy [2].

Současné doporučení při předepisování metforminu

Z výše uvedeného důvodu je doporučováno podávat metformin v závislosti na postižení renálních funkcí. Ve většině evropských zemí je kontraindikována aplikace metforminu, je-li hodnota glomerulární filtrace (eGFR) < 1 ml/s [3]. Ve Velké Británii je možné podat metformin i v případě, že eGFR je < 1 ml/s/1,73 m² tělesného povrchu za předpokladu, že dávkování bude upraveno při hodnotě sérového kreatininu 133 μ mol/l nebo při poklesu eGFR $< 0,75$ ml/s/1,73 m². Metformin dle britských doporučení má být vysazen při hladině sérového kreatininu > 150 μ mol/l nebo eGFR $< 0,5$ ml/s/1,73 m² [4]. Ve Spojených státech je považován metformin za kontraindikovaný při hodnotě sérového kreatininu > 133 μ mol/l u mužů a 124 μ mol/l u žen a není doporučováno zahajovat s ním léčbu u diabetiků 2. typu, kterým je více než 80 let [5]. Kanadská diabetologická společnost doporučuje redukci maximální dávky metforminu na 1 700 mg denně při eGFR mezi 1 a 1,5 ml/s a na 850 mg u nemocných s eGFR mezi 0,5 a 1 ml/s [6].

Doporučené hodnoty byly stanoveny na podkladě farmakokinetických dat sníženého vylučování metforminu ledvinami při zhoršení renálních funkcí, ale jejich

klinický význam je doposud nejasný [7]. Incidence laktátové acidózy se udává 1 na 23 000–30 000 roků u diabetiků 2. typu léčených metforminem ve srovnání s 1 na 18 000–21 000 roků u diabetiků 2. typu léčených jinými přípravky [8]. Již tato data ukazují, že je třeba podrobněji analyzovat klinické důsledky podávání metforminu u diabetiků 2. typu, a to především vzhledem k jeho příznivému vlivu na četné kardiovaskulární komplikace v této populaci.

Význam sledování koncentrace metforminu v séru

Sledování hladiny metforminu v séru ukázalo, že u nemocných s eGFR > 1 ml/s je jeho hodnota v průměru 4,5 μ mol/l, s eGFR mezi 0,5–1 ml/s 7,71 μ mol/l, $< 0,5$ ml/s 8,88 μ mol/l. Přitom za horní hranici terapeutické hladiny je považováno 20 μ mol/l [9]. Hladina laktátu v séru je u nemocných diabetiků 2. typu v mezích normy, a to i v případě, že mají zhoršené renální funkce. Aplikace metforminu ve srovnání s jinými antidiabetickými léky vede ke zvýšeným hodnotám laktátu v plazmě u diabetiků 2. typu, ale jen zřídka jeho hodnota překročí 2 mmol/l [10]. V řadě studií nebyl nalezen významný vztah mezi užíváním metforminu a renálními funkcemi [11–13]. Na podkladě uvedených pozorování lze konstatovat, že clearance metforminu je sice snížena při poruše renálních funkcí, ale jeho sérová hladina zůstává v terapeutických mezích a až do hodnoty eGFR 0,5 ml/s nevede k hyperlaktémií.

Vztah mezi metforminem a laktátovou acidózou

Laktátová acidóza je definována jako hladina laktátu v plazmě > 5 mmol/l a pH $< 7,35$. Při značně zvýšených hodnotách laktátu dochází k multiorgánovému postižení. Objevují se neurologické příznaky, stav je komplikován hypotenzí, arytmiemi a má vysokou mortalitu. V řadě studií s omezeným počtem nemocných byl sledován vztah laktátové acidózy a aplikace metforminu. Ve všech případech bylo u nemocných přítomno onemocnění, které vedlo k metabolické dekompenzaci, jako je infekce, kardiovaskulární selhání, akutní jaterní nebo led-

vině postižení. Ačkoliv role metforminu nemohla být vyloučena, většina autorů jej považovala za faktor, který nebyl přímo zodpovědný za vznik laktátové acidózy [14–17]. V případech, v nichž byla měřena sérová koncentrace metforminu, jeho hodnota byla normální nebo zvýšená, ale nekorelovala se závažností metabolické acidózy [16,17]. Koncentrace metforminu u nemocných s laktátovou acidózou neovlivňuje jejich prognózu [18]. V některých studiích měla většina nemocných dle dokumentace normální renální funkce, což ukazuje, že omezení předepisování metforminu dle hodnot eGFR nezabrání vzniku laktátové acidózy [19]. Ani výsledky některých rozsáhlejších observačních studií sledujících vztah mezi metforminem a laktátovou acidózou nepodporují vztah mezi podáváním metforminu a vznikem laktátové acidózy u nemocných s diabetes mellitus 2. typu [7].

Výsledky klinických studií a analýz

V řadě klinických studií a metaanalýz je sledovaná prevalence laktátové acidózy u diabetiků 2. typu, kteří užívali metformin, ve srovnání s těmi, kteří užívali jinou léčbu, především preparáty sulfonylurey nebo inzulin [20,21]. Tato pozorování neprokázala zvýšené riziko laktátové acidózy u diabetiků, kteří užívali metformin, ale ve 2 nedávných observačních studiích byl zjištěn trend k zvýšení hodnoty laktátu a laktátové acidózy u nemocných s eGFR mezi 0,75–1 ml/s, kteří užívali metformin. Riziko laktátové acidózy u nemocných se snížením eGFR < 1 ml/sec bylo závislé na podání větší dávky metforminu než 2 g/den [22,23]. Na druhou stranu kardiovaskulární riziko bylo redukováno u nemocných, kteří metformin užívali ve srovnání s jinou sledovanou léčbou, a to i ve skupinách s mírným a středním stupněm snížení eGFR [24,25].

Závěr

Na podkladě uvedených dat je zřejmé, že metformin má u diabetiků 2. typu významný pozitivní vliv na kardiovaskulární riziko. Prevalence laktátové acidózy je u diabetiků 2. typu velmi malá a dle dostupných dat se neliší mezi těmi, kteří užívali metformin a deriváty sulfonylurey nebo inzulin. V současné době neexistuje žádná randomizovaná studie, která by posuzovala hypotézu, že metformin je bezpečný u nemocných se středním snížením glomerulární filtrace. Vzhledem k malému výskytu laktátové acidózy u diabetiků 2. typu by taková studie vyžadovala zařazení obrovského počtu pacientů. Z tohoto důvodu je např. v USA doporučováno sledování národního registru, který by měl poskytnout validnější data než v současné době dostupné metanalýzy a retrospektivní studie. Většina autorů se domnívá, že metformin lze s výhodou podávat v redukované dávce i u nemocných se středně sníženou hodnotou glomerulární filtrace > 0,5 ml/s, protože riziko vzniku laktátové acidózy je spíše než na metformin vázáno vedle renálního selhání na jiné potenciální rizikové faktory, jako je chronická obstrukční bronchopulmonální choroba, jaterní onemocnění, alkoholismus, srdeční selhání a údaj o již prodělané laktátové acidóze [7].

Při zahájení léčby metforminem je vhodné postupovat individuálně. Pro riziko laktátové acidózy není důležitá jen hodnota glomerulární filtrace, ale především rizikový profil nemocného.

V léčbě se uplatňuje hemodialýza, která je dle našich zkušeností relativně úspěšná u nemocných, u nichž je příčinou laktátové acidózy výlučně renální selhání, zatímco v jiných situacích, jako je sepsa, jaterní selhání, chronická obstrukční bronchopulmonální choroba, je prognóza špatná i přes tuto intervenci [26].

Literatura

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865. Erratum in *Lancet* 1998; 352(9139): 1558.
2. Graham GG, Punt J, Arora M et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(2): 81–98.
3. European Medicines Agency (EMA). Summary Information on a referral opinion Following an Arbitration Pursuant to Article 11 on Council Directive 75/319/EEC as Amended, for Glucophage/Glucophage Forte/Risidon/Dianben. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Glucophage_30/WC500011044.pdf>.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guidelines: the Management of Type 2 Diabetes. Dostupné z WWW: <<http://www.nice.org.uk/guidance/cg87/chapter/guidance>>.
5. Glucophage (metformin hydrochloride) US Food and Drug Administration website. Dostupné z WWW: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/203575019_Glucophage_prntlbl.pdf>.
6. Canadian Diabetes Association (CDA) Clinical Practice Guideline. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes. Dostupné z WWW: <<http://guidelines.diabetes.ca/Browse/Chapter13>>.
7. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H et al. Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease: A systematic review. *JAMA* 2014; 312(24): 2668–2675.
8. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4): CD002967. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002967.pub4>>.
9. Frid A, Sterner GN, Londahl M et al. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying levels of renal function: clinical recommendations. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1291–1293.
10. Liu F, Lu JX, Tang JL et al. Relationship of plasma creatinine and lactic acid in type 2 diabetic patients without renal dysfunction. *Chin Med J* 2009; 122(21): 2547–2553.
11. Lim VC, Sum CF, Chan ES et al. Lactate levels in Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and its association with dose of metformin and renal function. *Int J Clin Pract* 2007; 61(11): 1829–1833.
12. Duong JK, Roberts DM, Furlong TJ et al. Metformin therapy in patients with chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(10): 963–965.
13. Davis TM, Jackson D, Davis WA et al. The relationship between metformin therapy and the fasting plasma lactate in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(2): 137–144.
14. Biradar V, Moran JL, Peake SL et al. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): clinical profile and outcomes in patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Resusc* 2010; 12(3): 191–195.
15. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N et al. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009; 37(7): 2191–2196.
16. Scott KA, Martin JH, Inder WJ. Acidosis in the hospital setting: is metformin a common precipitant? *Intern Med J* 2010; 40(5): 342–346.

17. Runge S, Mayerle J, Warnke C et al. Metformin-associated lactic acidosis in patients with renal impairment solely due to drug accumulation? *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(1): 91–93.
18. Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol* 2011; 74(2): 191–196.
19. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM et al. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol* 2014; 52(2): 129–135.
20. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999; 22(6): 925–927.
21. Brown JB, Pedula K, Barzilay J et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes care* 1998; 21(10): 1659–1663.
22. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2218–2224.
23. Richey FF, Sabido-Espin M, Guedes S et al. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2291–2295.
24. Roussel R, Travert F, Pasquet B et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170(21): 1892–1899.
25. Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012; 2(4): e001076. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001076>>.
26. Hloch O, Charvát J, Masopust J et al. Lactic acidosis in medical ICU – the role of diabetes mellitus and metformin. *Neuro Endocrinol Lett* 2012; 33(8): 792–795.

prof. MUDr. Jiří Charvát, CSc.

✉ jjiri.charvat@fnmotol.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 12. 11. 2015