

Evre 4 ve 5 Kronik Böbrek Hastaları Metformin Kullanmamalı mı?

Shouldn't Stage 4 And 5 Chronic Kidney Disease Patients Use Metformin?

Muhammed ÇİFTÇİOĞLU¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Metformin tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanılı hastaların tedavisi için birçok kılavuzda yaşam tarzı değişikliği ile birlikte ilk sırada önerilen anti diyabetik ajandır. İlacın etki mekanizması periferik dokuda insülin duyarlılığını artırması ve karaciğerden glukoz salınımını azaltmasıdır. Metformin düşük maliyetli, etkin ve güvenilir bir ilaçtır. Sık yan etkisi gastrointestinal yan etkiler olması yanında en korkulan yan etkisi laktik asidozdur. Bu yan etkisi nedeniyle kronik böbrek hastalığı (KBH) tanılı hastalarda birçok klavuzda kullanımı sınırlandırılmıştır. Biz bu yazıda KBH'nin her evresinde metformin kullanımını inceledik. Metformin ilişkili laktik asidoz (MALA) gelişim sıklığını araştırdık. Evre 4 ve evre 5 KBH hastaları metformin kullanmamalı mı? Sorusuna cevap aradık. Sonuç olarak MALA gibi yan etkilerin son derece nadir olduğuna karar verdik. Bu yan etkilerin daha çok enfeksiyon, ciddi kardiyovasküler olay, hipotansiyon gibi doku perfüzyonunun bozulduğu hastalıklar varlığında ortaya çıktığını gözlemledik. Dolayısıyla metformin kullanımının MALA gibi yan etkilerden ziyade hastanın klinik durumunun stabil olmadığı durumlarda ve ilacın artmış birikim riski nedeniyle özellikle evre 5 hastalarda kontrendike olabileceği kanaatine vardık.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, Metformin, Metformin ilişkili laktik asidoz

Abstract

Metformin is the first place anti-diabetic agent recommended with life style changes in many guidelines for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (DM). The mechanism of effect of the drug is to increase insulin sensitivity in peripheral tissue and reduce glucose secretion from the liver. Metformin is a low cost, effective and safe drug. Although its frequent side effects are gastrointestinal side effects and the most feared side effect is lactic acidosis. Due to this side effect, its use is limited in many guidelines in patients with chronic kidney disease (CKD). In this article, we examined the use of metformin in all stages of CKD. We investigated the incidence of metformin-associated lactic acidosis (MALA). Shouldn't stage 4 and 5 chronic kidney disease patients use metformin? We sought an answer to question. As a result, we decided that side effects like MALA are extremely rare. We observed that these side effects occur mostly in the presence of diseases in which tissue perfusion is impaired such as infections, serious cardiovascular events, and hypotension. Therefore we concluded that the use of metformin may contraindicated in cases where the clinical condition of the patient is unstable rather than side effects such as MALA and especially in stage 5 patients due to the increased risk of accumulation of the drug.

Keywords: Chronic kidney disease, Metformin, Metformin-associated lactic acidosis

Yazışma Adresi: Muhammed ÇİFTÇİOĞLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Avşar Yerleşkesi, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +905077556388 **e-mail:** drmuhammedciftcioglu@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8017-6502

Geliş tarihi: 28.09.2022

Kabul tarihi: 21.10.2022

DOI: 0.17517/ksutfd.1181458

GİRİŞ

Metformin tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanılı hastaların tedavisi için birçok kılavuzda yaşam tarzı değişikliği ile birlikte ilk sırada önerilen anti diyabetik ajandır. İlacın uzun süredir kullanımında olması etki ve yan etki profili açısından derin tecrübeler edinmemizi sağlamıştır. Metforminin periferik dokuda insülin duyarlılığını arttırarak ve karaciğerden glukoz salınımını azaltarak etki ettiği kabaca bilinse de, bunları hangi mekanizma ile yaptığı konusu günümüzde bile hala açığa çıkarılamamıştır. Metformin düşük maliyeti, etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle en çok kullanılan anti diyabetik ajan olsa da, korkulan yan etkisi olan laktik asidoz nedeniyle özellikle kronik börek yetmezliği tanılı hastalarda kullanımı sınırlandırılmıştır.

Bu yazıda metforminin bilinen etki mekanizmalarını, kullanım alanlarını, yan etkilerini, laktik asidoz ilişkisini, kronik böbrek yetmezliği hastalarında kullanımını derlemeye çalıştık. Metforminin laktik asidoz riski abartılmışsa, evre 4 ve 5 kronik böbrek hastaları yok yere mi metformin gibi güvenilir ve etkili bir ilaçtan mahrum bırakılıyor? Sorusuna cevap aramaya çalıştık.

Metformin'in Tarihçesi

Metforminin bitkisel kökeni keçi sedefi, Fransız leylak gibi isimleri de olan süt (gala) ve keçi (aigos) isimlerinin birleşmesinden oluşan galega officinalis isimli bitkiye dayanmaktadır (1). 1957 yılında bir Fransız araştırmacı yayınladığı çalışmada metformini glukoz yiyen anlamında GlucoPhage olarak adlandırmış ve diyabetik hastalarda anti diyabetik ajan olarak tanımlamıştır. İlaç diyabet tedavisi için 1958'li yıllarda Avrupada, 1994'te de Amerika'da kullanılmaya başlanmıştır (2). Metformin obez DM hastalarında diyabetik komplikasyonları ve genel mortaliteyi azalttığı gösterilen ilk antidiyabetik ajandır (3). Metforminin kilo alma üzerine nötr etkisi, hatta bir miktar kilo kaybına neden olması, düşük hipoglisemi insidansı diğer oral antidiyabetik ajanlara göre daha avantajlı yanlarıdır (4). Ayrıca metforminin en önemli yararı tüm nedenlere bağlı ölümleri azaltmasıdır (3).

Metfomin Etki Mekanizması

Bu ilacın etki mekanizmaları moleküler düzeyde tam anlaşılmasına rağmen genel olarak karaciğer, kas ve yağ dokusu, gastrointestinal sistem üzerine etkileri bilinmektedir (5). Metformin oral alımı sonrası yaklaşık %70'i ince barsaklardan absorbe edilir, geri kalanı ise gaita ile atılır. İdrarda ise değişmeden atılır. Herhangi bir idrar metaboliti belirtilmemiştir (6,7).

Metforminin etki ettiği temel yerlerden birisi karaciğerdir. Karaciğerde glukoneogenezi inhibe edip karaciğerden kana glukoz salınımını azalttığı bilinmektedir.

Metformin moleküler düzeyde oksidatif fosforilasyonla Adenozin Trifosfat (ATP) üretimi sağlayan elektron transport zincirindeki (ETS) mitokondriyal solunum kompleksi -1'i inhibe eder. Kompleks-1 in ETS'deki görevi krebs döngüsünde üretilen Nikotinamid Dinükleotid-H₁ (NADH) okside etmek ve ubikinonu ubikinole indirgemek için 2 elektron kullanmaktır. Kompleks-1 elektronların ETS'ye girişinde esas giriş noktası olduğu için hız kısıtlayıcı basamak olarak kabul edilir (8). Kompleks-1'in NADH varlığında aktif, yokluğunda ise deaktif formu bulunur. Hücre içinde yüksek enerji olduğunda metformin kompleks-1'in deaktif formunu inhibe ederek daha fazla ATP üretimini durdurur (9). Hücrenin enerji sensörü olarak kabul edilen, hücre büyümesi, proliferasyon, otofaji ve apoptozis gibi önemli işlemlerde ana düzenleyicilerden olan Adenozin Monofosfat (AMP) ile aktive olan protein kinaz (AMPK) hücrenel enerji durumunu kontrol eder. Bu enzim ATP üretimini arttıran katabolik yolları upregüle ederken, ATP harcayan anabolik yolları ise inhibe etmektedir (10). Metforminin kompleks-1'i inhibe etmesi ATP seviyelerinde bir azalma meydana getirmekte ve bunun sonucunda sitozolik AMP konsantrasyonları artmakta, bu durum ise AMPK'nin uyarılmasına yol açmaktadır (11). AMPK uyarısı ise değişik yollarla glukoneogenez inhibisyonuna neden olmaktadır. AMPK aynı zamanda bir transkripsiyon faktörü olan FOXO'yu inhibe ederek de glukoneogenezi inhibe etmektedir (12). Metforminin ayrıca AMPK'dan bağımsız hücre içi AMP artışına yol açıp adenilat siklazı inhibe ederek siklik AMP'yi (cAMP) azalttığı ve bunun sonucunda glukagon ile indüklenen glukoneogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir (13). İlâveten metformin kullanımına bağlı AMP artışının fruktoz 1-6 bifosfotazı inhibe ederek glukoneogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (14).

Metformin konsantrasyonu ince barsaklarda plazma konsantrasyonuna göre daha fazla bulunmuştur. Bu durum metformin emiliminde ince barsakların önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (15). Metforminin lipid içinde çözünürlüğünün düşük olması ve normal pH'da hidrofilik katyonik olması nedeniyle barsaklardan pasif emilimi zordur. Yapılan bir çalışmada organik katyon transporter (OCT)'in metformin uptake'inin yaklaşık %25'inden, plazma membran monoamin transporter (PMAT)'in %20'sinden, seratonin transporter (SERT)'in %20'sinden yüksek affiniteli kolin transporter (CHT)'nin ise %15'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (16). Metformin kullanan hastalarda hücre içine glukoz alımının ve glukoz kullanımının artması, FDG-PET (F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) pozitron emisyon tomografi) görüntüleme de hastalarda metformin kullanımını olduğunda barsaktaki uptake'in artmış olduğunun ispatlanmasıyla gösterilmiştir (17). Ayrıca metforminin GLP-1 (Glukagon like polipeptid-1) salgısını oral glukoz almından bağımsız arttırdığı gösterilmiştir (18).

Barsak mikrobiyotasının beslenme üzerine önemli etkileri bilinmektedir ve tip 2 DM tanılı hastaların mikrobiyotasında değişiklikler olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda metforminin barsak mikrobiyotası üzerine olumlu etkisinin olduğu ve muhtemel kan şekeri düşürücü mekanizmalarından birisinin bu olduğu iddia edilmektedir (19,20).

Metformin subkutan adipoz dokuda adinopektin salgısını uyarır (21). Farelerde yapılan bir deneyde metforminin ekstrasellüler matriks birikimini, adiposit çevresinde kollojen birikimini inhibe ettiği, bu sayede yağ dokusunda intertisyel fibrozisi azalttığı gösterilmiş, bunun sonucunda adipoz dokuda insülin direncini azalttığı gösterilmiştir (22). Adipoz doku ve iskelet kasında çok miktarda olan glukoz taşıyıcı GLUT-4, metformin kullanımında preadiposit hücrelerde Cbl/Cbl ilişkili protein (CAP) yolağı aracılığıyla glukozu hücre içine taşıyarak metforminin hiperglisemide etkili olmasını sağlar (23).

Metforminin Kullanım Alanları

Metformin glukoz düşürücü etkisinin güçlü olması, kilo aldirmaması, hipoglisemi yapmaması, uygun fiyatlı olması gibi birçok özelliği göz önünde bulundurularak güncel kılavuzların çoğunda tip 2 DM tanısında diyet ve spor gibi yaşam tarzı değişikliğinden sonra kontrendikasyon yoksa ilk sırada başlanması gereken yegane ilaçtır. Bu ilacın anti inflammatuar ve antioksidan özellikleri de vardır. Açlık kan şekerini %20 oranında, HbA1C'yi ise %1.5 oranında düşürebilmektedir (24). Ayrıca ilacın LDL (Low Density Lipoprotein) kolesterol ve trigliseridi düşürdüğü, HDL (High Density lipoprotein) kolesterolü ise yükselttiği bilinmektedir (25).

Metformin diyabette etkili olduğu gibi diyabetin oluşumunu engellemede de etkili bir ilaçtır. Amerikan diyabet önleme programı çalışmasında (DPP) bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların 2.8 yıllık takiplerinde aşikar diyabete ilerleme %31 oranında azalmıştır. Ancak çalışmanın ilerleyen bölümünde mikrovasküler komplikasyonları önlemediği gözlenmiştir (26)

Metforminin mutlak insülin eksikliği ile giden tip 1 DM tedavisinde insüline alternatif olabileceği araştırılmış ancak yapılan çalışmalarda HbA1C'de uzun sürede yeterli düşme sağlayamadığı gözlenmiştir. Ancak hastanın toplam insülin ihtiyacında %25'lik azalma sağladığı saptanmıştır (27).

İnsülin antral follikül granüloza hücrelerinde LH (Luteinizan Hormon) reseptörlerini upregüle eder ve ovaryan hiperandrojenizmi tetikler. Ayrıca hipotalamus, hipofiz seviyesinde GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) ile uyarılmış FSH (Foliküler Stimulan Hormon) ve LH salınımını uyarır. Polikistik over sendromunun (PCOS) mekanizmasında yer alan bu duru-

mu insülin direnci tetikler. Metformin insülin direncine yönelik bu etkileri nedeniyle PCOS tedavisinde de kullanılmaktadır (28).

Metforminin kullanım alanları bu hastalıklarla sınırlı değildir. İlacın nörodejeneratif hastalıkları açısından olumlu etkileri bildirilmiştir (29). Elli üç çalışmalık bir meta-analizde metformin tedavisi alan diyabetik hastalarda tüm mortalite nedenleri diyabetik olmayanlara göre ve genel topluma göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmanın yaşlılık kolunda kanser gelişimi ve kardiyovasküler hastalık gelişimi de düşük bulunmuştur (30). Bu da metforminin anti-aging ve anti kanser özelliklerinin de olduğunu göstermektedir.

Metformin'in Yan Etkileri

Metforminin en yaygın yan etkileri bulantı, kusma, ishal, gaz, karın ağrısı, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem bozukluklarıdır. Hastaların yaklaşık üçte birinde bu semptomlar görülür ve %5 oranında ilaç bırakma ile sonlanır (31,32). Metforminin insan jejunumundaki konsantrasyonu plazma konsantrasyonundan 300 kat daha yüksektir (33). Metforminin bu yüksek konsantrasyonunun barsak laktat oranını arttırarak gastrointestinal yan etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Metforminin emiliminde görevli organik katyon transporter (OCT) proteinin polimorfizm göstermesi sonucu aktivitesinin az olması, bazı kişilerde barsak lümeninde daha fazla metformin bulunmasına, bu da bu yan etkilerin daha fazla görünmesine neden olmaktadır (34). Metforminin ilacı bırakma ile sonlanabilecek kısmen zararsız bu yan etkilerini azaltmak için bir takım yöntemler denenmiştir. Bunlardan ilki ilacın en optimal dozunu direkt başlamak yerine 500 mg/gün dozunda başlayıp haftalık 500 mg artış ile optimal doza ulaşmaktır. Bu şekilde gastrointestinal yolun ilacı daha iyi tolere ettiği görülmüştür (15). Ayrıca ilacın modifiye salınımlı formları üretilmiş, bu sayede ilacın barsak boyunca lokal olarak çok yüksek konsantrasyonlara çıkması engellenmiştir. Bu sayede gastrointestinal yan etkiler nispeten azaltılmıştır.

Uzun süreli metformin kullanımının mekanizması net olarak bilinmese de vitamin B12 eksikliğine yol açtığı gösterilmiştir (35). Ancak mekanizma olarak metforminin kalsiyum bağımlı IF-B12 kompleksinin ileal reseptörlerine bağlanmasını kalsiyum katyonunu antagonize ederek engellediği, bu şekilde vitamin B12 emilimini engellediği öne sürülmektedir. Metforminle ilişkili B12 malabsorbsiyonunun kalsiyum verilmesiyle normale dönmesi bu mekanizmayı desteklemektedir (36). Metformine bağlı vitamin B12 eksikliğinin kliniğinde nörolojik bulgular görülmez (37).

Metforminin en önemli ve en korkulan yan etkisi ise laktik asidozdur.

Metformin İlişkili Laktik Asidoz (MALA)

Laktat normalde glukoliz reaksiyonları sonucunda barsaklar, karaciğer ve periferik dokuda üretilir ve başlıca karaciğer ve böbreklerden elimine edilir. Metforminin birkaç mekanizma ile laktik asidoza neden olduğu bilinmektedir. Metformin kompleks-1'i inhibe ederek glukolizi inhibe eder ve glukozun anaerobik metabolizmasını arttırarak laktat üretimini arttırır. Buna ilaveten kan metformin seviyeleri yükseldiğinde laktatın karaciğere girişi azalır. Böylece metformin hem karaciğerde laktat eliminasyonunu azaltarak hem de barsak ve diğer organlardan laktat üretimini arttırarak kan laktat seviyelerini yükseltir. Ancak teropotik dozlarda bunun, cori döngüsü yoluyla tekrar glukozu dönüştürüldüğü için laktat birikimi üzerinde önemli bir etkisi yoktur. İzole metformin doz aşımı olan herkeste laktik asidoz veya belirgin hiperlaktatemi gelişmez (38,39).

Metforminin laktik asidoz yapma konusundaki kötü namı aslında diğer biguanidler olan fenformin ve buforminin laktik asidoz insidansını büyük ölçüde arttırdığında dolayı piyasadan çekilmesine bağlıdır. 1970'li yıllarda fenformin kullanımı sonucu artan laktik asidoz vakalarına ilişkin sonuçlar fenforminin ve aynı gerekçe ile de zamanla buforminin piyasadan çekilmesine neden olmuştur (40). İyi tanımlanmış hiperlaktitemik etkisi olan fenforminin aksine teropotik metformin dozları bazal ve tokluk kan laktat seviyelerinde çok az artışa neden olur. Dolayısıyla metforminin bu yan etkisi çok nadir görülmektedir (41). Laktik asidoz insidansı metformin prospektüsüne göre yıllık 100.000 hasta başına 3'tür. 2010 Cochrane incelemesine göre ise metformin kullanmayan popülasyonda 100.000 hasta başına laktik asidoz oranı 5.4 iken, metformin kullanan hastalarda 100.000 hasta başına laktik asidoz oranı 4.3 bulunmuştur. (42) Bunu destekler nitelikte 1998 yılında, Misbin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) metformin kullanmaya başladıktan sonra laktik asidoz oranlarının metforminin onaylanmasından öncekinden farklı olmadığını bildirmişlerdir (43). Metformine bağlı gelişen laktik asidozun mortalitesi ise %10.8 ila %45 arasında değişmektedir (44).

Ek hastalığı olmayan diyabetik bireylerde törapötik dozlarda metformin seviyesi 2 µg/mL'nin altındadır. Bu seviye 5 µg/mL'nin üzerine çıktığında laktik asidoz riski artmaktadır. Bozulmuş böbrek ve karaciğer metabolizması olanlarda, alkolizm, sepsis, anoreksi, kalp yetmezliği, hipoksemiye neden olacak durumlar gibi doku perfüzyon bozukluğuna sahip bireylerde laktik asidoz riski daha çok artmaktadır. Bildirilen birçok laktik asidoz vakası, yukarı sayılan ek hastalıkların ve asıl kullanım amacı olan tip 2 DM'inde içinde bulunduğu risk faktörleri olan hastaları içermektedir (45). Aslında,

metforminin sözde MALA'da tetikleyici ajan olarak atfedilebilirliğini değerlendirmek zordur, çünkü metformin birikimi, büyük bile olsa, mutlaka laktik asidoza yol açmayabileceği gösterilmiştir (46). Hatta şiddetli MALA'lı hastalarda beklenmedik şekilde yüksek sağ kalım oranı, metforminin sistemik tıbbi durumların neden olduğu laktik asidozda yararlı etkileri olabileceğini düşündürmektedir (47).

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Metformin Kullanımı

Toplumda birçok diyabetik hastada kronik böbrek hastalığı olduğundan, metformin kullanımı laktik asidoz korkusu nedeniyle ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından sıklıkla kısıtlanır. FDA'nın 2016 klavuzuna göre metformin kullanımı GFH (Glomerüler Filtrasyon Hızı) 30 ml/dk altında kontrendikasyon olarak belirtilmiş ve başlanması önerilmemiştir. Metformin kullanımı esnasında GFH'si 30-45 ml/dk arasına düşen hastalarda kar zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak tedaviye devam edilmesi önerilmiştir. Yeni metformin başlanacak hastalara ise GFH 45 ml/dk altında başlanmaması önerilmiştir. Bu nedenle metformin başlanması planlanan hastalara mutlaka öncesinde GFH ölçümü yapılması, mevcut metformin tedavisi altındaki hastalara ise yıllık GFH ölçümü yapılmasını tavsiye etmiştir. İleri yaş hastalarda ise GFH kontrolünün daha sık yapılmasını önermektedir. Ayrıca Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2018 diyabet ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem kılavuzu da FDA'nın önerilerine uymuş hatta 80 yaş üzeri hastalarda başlanmasını kontrendikasyon olarak belirtmiştir (48). İlaveten Kanada kılavuzu, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (EASD) gibi kılavuzlarda da benzer görüşlere yer verilmiştir (49,50).

Kılavuzların önerileri yanında Lalau ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada günde 850 mg metformin alan, kreatinin klirensi (CrCL) 30-60 ml/dk arasındaki hastalar ve günde 1700 mg metformin alan CrCl 60 ml/dk üzeri olan hastalar karşılaştırılmıştır. İki grup arasında serum metformin ve laktat seviyeleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (51). Diabetes Care dergisinin Ocak 2018 yılında yayınlanan KBH evreleri evre 3A, 3B ve 4 olan kişilerde metformin kullanımına ilişkin çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan çıkan sonuçlara göre plazma metformin seviyesi en yüksek olan hastalar, yüksek plazma laktat seviyeleri göstermemiştir. Bu hastalarda laktik asidoz gelişmemiştir (52).

Duong JK ve ark. 2012 yılında yayınlanan CrCl 15-49 ml/dk olan 24 hastayı kapsayan, iki hastanın hemodiyaliz hastası olduğu çalışmasında laktat ve metformin seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (53).

Başka bir çalışmada serum kreatinin değeri 1.5 mg/dl ile 2.5 mg/dl arasında değişen, bir grubun metformin alıp, bir grubun almadığı toplam 393 hastanın 4 yıllık takiplerinde laktik asidoz vakasına rastlanmamıştır (54). Güvenli olmayan, laktik asidoza kesin neden olabilecek metformin kan serum seviyesi tam olarak bilinmemektedir. Frid ve ark. daha düşük GFH seviyelerinde bile metformin serum seviyesinin 20 µmol/L'yi nadiren aştığını göstermiştir. Hangi metformin seviyesinde laktik asidoz gelişeceği de net değildir (55). 2010 Cochran analizinde metformin kullanan hastaların %45'ini kreatinin değeri 1.5 mg/dl üzerinde olmasına rağmen hiç laktik asidoza rastlanmamıştır. Çalışmanın sonucu "metforminin diğer anti-hiperglisemik tedavilere kıyasla artmış laktik asidoz riski veya artmış laktat seviyeleri ile ilişkili olduğuna dair kanıt yoktur" şeklinde sunulmuştur (56). Metforminin yoksul ülkelerde mecburiyetten kullanımı ile ilgili editöre gönderilen bir mektupta evre 3 ve evre 4 kronik böbrek yetmezliği olan 1000 üzeri hastada metformine bağlı laktik asidoz vakası görülmemiştir (57). 2018 yılında yayınlanan, metformin kullanımı kronik böbrek yetmezliği hastalarında laktik asidoz kullanımını artırır mı? sorusuna cevap aranan 2 büyük retrospektif kohortta yaklaşık 1 milyon kişi değerlendirilmiş ve metformin tedavisinin tip 2 DM tanılı olup GFH'si 30-60 mL/dk/1.73 m² arasında olanlarda güvenilir olabileceği sonucuna varılmıştır (58). Yine İsveç ulusal diyabet kayıtlarından yapılan diyabetli 51675 hastalık bir çalışmada 4 yıl boyunca monoterapide metformin kullanan ve böbrek yetmezliği olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm, laktik asidoz ve ciddi enfeksiyon riskinde artış görülmemiştir (59). Böbrek yetmezliği hastalarında metformin tedavisinin, hiç metformin kullanmamış insülin dışı oral antidiyabetik kullananlarla kıyaslandığı bir çalışmada hangi grubun daha yüksek laktat seviyesi oluşturduğu ve hangi grubun daha çok laktik asidoz riski oluşturduğu belirlenmeye çalışılmıştır. Sonuç olarak metformin kullanan böbrek yetmezliği hastalarında GFH<60 mL/dk/1.73 m² altında laktik asidoz riskinin arttığı kanısına varılarak, klavuzlarla aynı görüş sunulmuştur (60). Kronik böbrek hastalığı olan tip 2 DM hastalarında metformin tedavisi altında ve metformin kesilmesinden sonra böbrek fonksiyonları, laktik asit seviyeleri ve asit-baz dengesi arasındaki ilişkiyi gerçek yaşam ortamında araştıran bir çalışma, hafif-orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda düşük MALA riskini göstermiştir. İlaveten metforminin çoğu vakada laktik asidoz oluşumunda patojenik bir rolü olmadığı desteklenmiştir (61).

Yine 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada özellikle evre 3B KBH'lı hastalarda metformin kullanımının tüm nedenlere bağlı ölüm ve son dönem böbrek yetmezliği riskini azalttığı ayrıca laktik asidoz riskini arttırmadığı gösterilmiştir. (62).

Kidney International'da yayınlanan yakın tarihli bir yazıda, metforminin KBH'lı hastalarda yararlı mı olduğu yoksa zarar mı verdiği tartışılmış ve bazı sonuçlara varılmıştır. Bu yazıda metformin tedavisi sırasında laktik asidoz riskinin çok düşük olduğu, bu ilacı alanlarda laktik asidoz meydana geldiğinde sadece ilacın sorumlu tutulamayacağı, bu duruma başka tetikleyici faktörlerin neden olabileceği ifade edilmiştir. Böbrek fonksiyonlarının stabil olduğu, hastanın düzenli aralıklarla takip edildiği ve metformin dozunun GFR'ye göre ayarlandığı hastalarda laktik asidoz riskinin ölçülebilir derecede artmadığı belirtilmiştir. KBH'lı hastalarda metformin kullanımını giderek daha fazla kabul edilebilir hale geldiği ancak hiçbir zaman risksiz olmadığı söylenmiştir. Özellikle ilacın farmakokinetiğini değiştiren konjestif kalp yetmezliği, sepsis, karaciğer yetmezliği, pulmoner enfeksiyon, dehidratasyon gibi durumlarda laktik asidoz riskinin arttığı ifade edilmiştir. Özellikle intravenöz veya intraarteriyel iyotlu kontrast madde prosedürleri öncesinde ilacın kesilmesinin, sonrasında ise tekrar başlanacaksa GFH kontrolünün yapılmasının gerektiği vurgulanmıştır. Evre 5 KBH'da metformin kullanımının klinik durumun kararsızlığı ve artan ilaç birikimi riski nedeniyle kontrendikasyon olmaya devam ettiği kanısına varılmıştır (63).

Periton diyalizi son dönem böbrek yetmezliğinde bir tedavi yöntemidir. Ortalama diyabet süresi 18 yıl, ortalama periton diyalizi tedavisi alma süresi 31 ay olan 35 hastalık laktik asidoz riskini arttıracak komorbiditesi olmayan hastaların dahil edildiği bir çalışmada hastalara günlük 0.5-1 gram arası metformin verilmiştir. Çalışmanın sonunda plazma metformin konsantrasyonu ile plazma laktat seviyeleri arasında bir korelasyon gözlemlenmemiştir (64). Yine periton diyalizi tedavisi alan 83 diyabet hastasında yapılan bir çalışmada 3 yıllık izlemde hastaların metformin kullanımı ile hiçbir hastada laktik asidoza rastlanmamıştır (65).

Hemodiyaliz hastalarında metformin kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Üç merkezde tip 2 DM'li 61 hemodiyaliz hastasının dahil olduğu bir çalışmada, metformin hemodiyaliz sonrası haftada üç kez 250-500 mg dozlarında tek doz olarak uygulanmış, plazma laktat ve plazma metformin seviyeleri planlı olarak izlenmiştir. Sonuç itibarıyla hiçbir hastada laktik asidoz saptanmamış olup plazma metformin seviyeleri ile plazma laktat seviyeleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada 65 yaş üzeri hastalarda negatif sıvı balansının hiperlaktatemi ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır (66).

Periton diyalizi (PD) hastalarında yapılan bir pilot çalışmada 1 yıl boyunca 500-1000 mg arası metformin kullanan 35 hastanın incelenmesinde, hastaların hiçbirinde 5 mmol/L üzerinde plazma laktat düzeyi kaydedilmemiştir. Ayrıca hastaların plazma laktat seviyeleri ile plazma metformin seviyeleri arasında korelasyon

gözlenmemiştir (64). Yine 83 PD tedavisi alan DM ve Parkinson tanılı hastada yapılan bir çalışmada günlük 500-1000 mg arası metformin kullanımı 3 yıl boyunca izlenmiş olup glisemik kontrolün iyi gittiği gözlenmiş. Bu hastaların %14,2 sinde plazma laktat seviyesi yükselmiş ancak hiçbir vakada MALA'ya rastlanmamıştır (65).

Sonuç olarak; Metformin dünyada çok sık kullanılan etkili ve güvenilir antidiyabetiktir. MALA gibi ciddi yan etkiler son derece nadirdir. Bu yan etki daha çok enfeksiyon, ciddi kardiyovasküler olay, hipotansiyon varlığında ortaya çıkmaktadır. Dünyada birçok kılavuzun da belirttiği gibi evre 4-5 KBH'da birinci tercih olmamalıdır belki ama gerekli görüldüğünde de MALA yan etkisinden çok da korkmadan kar zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak kullanılmalıdır.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Bu çalışma herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazar çıkar çatışması bildirmemektedir.

KAYNAKLAR

- Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diabetes Int.* 2004;21(3):115-117.
- Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia.* 2017;60(9):1566-1576.
- 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.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2020:81.
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577-1585.
- Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):81-98.
- Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia.* 2008;51(8):1552-1553.
- Sharma LK, Lu J, Bai Y. Mitochondrial respiratory complex I: structure, function and implication in human diseases. *Curr Med Chem.* 2009;16(10):1266-1277.
- Matsuzaki S, Humphries KM. Selective inhibition of deactivated mitochondrial complex I by biguanides. *Biochemistry.* 2015;54(11):2011-2021.
- Vazirian M, Nabavi SM, Jafari S, Manayi A. Natural activators of adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) and their pharmacological activities. *Food Chem Toxicol.* 2018;122:69-79.
- Stephenne X, Foretz M, Taleux N, van der Zon GC, Sokal E, Hue L et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status. *Diabetologia.* 2011;54(12):3101-3110.
- Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med.* 2016;48(7):e245.
- Madiraju AK, Qiu Y, Perry RJ, Rahimi Y, Zhang XM, Zhang D et al. Metformin inhibits gluconeogenesis via a redox-dependent mechanism in vivo. *Nat Med.* 2018;24(9):1384-1394.
- Hunter RW, Hughey CC, Lantier L, Sundelin EI, Pegg M, Zeqiraj E et al. Metformin reduces liver glucose production by inhibition of fructose-1-6-bisphosphatase. *Nat Med.* 2018;24(9):1395-1406.
- McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016;59(3):426-435.
- Han TK, Proctor WR, Costales CL, Cai H, Everett RS, Thakker DR. Four cation-selective transporters contribute to apical uptake and accumulation of metformin in Caco-2 cell monolayers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352(3):519-528.
- Gontier E, Fourme E, Wartski M, Blondet C, Bonardel G, Le Stanc E et al. High and typical 18F-FDG bowel uptake in patients treated with metformin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(1):95-99.
- Cho YM, Kieffer TJ. New aspects of an old drug: Metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitiser. *Diabetologia.* 2011;54(2):219-222.
- Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):167-177.
- Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Manerås-Holm L et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med.* 2017;23(7):850-858.
- Zulian A, Canello R, Girola A, Gilardini L, Alberti L, Croci M et al. In vitro and in vivo effects of metformin on human adipose tissue adiponectin. *Obes Facts.* 2011;4(1):27-33.
- Luo T, Nocon A, Fry J, Sherban A, Rui X, Jiang B et al. AMPK Activation by Metformin suppresses abnormal extracellular matrix remodeling in adipose tissue and ameliorates insulin resistance in obesity. *Diabetes.* 2016;65(8):2295-2310.
- Lee JO, Lee SK, Kim JH, Kim N, You GY, Moon JW et al. Metformin regulates glucose transporter 4 (GLUT4) translocation through AMP-activated protein kinase (AMPK)-mediated Cbl/CAP signaling in 3T3-L1 preadipocyte cells. *J Biol Chem.* 2012;287(53):44121-44129.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193-203.
- Lin SH, Cheng PC, Tu ST, Hsu SR, Cheng YC, Liu YH. Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *PeerJ.* 2018;6:e4578.
- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374(9702):1677-1686.
- Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, Katz ML, Shah A et al. T1D Exchange clinic network metformin rct study group. effect of metformin added to insulin on glycemic control among overweight/obese adolescents with type 1 diabetes: A Randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(21):2241-2250.
- De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):38.
- Rotermund C, Machedanz G, Fitzgerald JC. The therapeutic potential of metformin in neurodegenerative diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:400.
- Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, Lisy K. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2017;40:31-44.

31. Adak T, Samadi A, Ünal AZ, Sabuncuoğlu S. A reappraisal on metformin. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;92:324-332.
32. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders. *Diabetes Metab*. 2011;37(2):90-96.
33. Thomas I, Gregg B. Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(1):10-16.
34. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):473-481.
35. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ et al. Diabetes prevention program research group. Long-term metformin use and Vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754-1761.
36. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1227-1231.
37. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384-389.
38. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int*. 2015;87(2):308-322.
39. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000;348 Pt 3(Pt 3):607-614.
40. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334(9):574-579.
41. Waters AK, Morgan DB, Wales JK. Blood lactate and pyruvate levels in diabetic patients treated with biguanides with and without sulphonylureas. *Diabetologia*. 1978;14(2):95-98.
42. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(4):CD002967.
43. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med*. 1998;338(4):265-266.
44. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, Costantino G, Aloisi C, Amico L et al. Metformin-related lactic acidosis: is it a myth or an underestimated reality? *Ren Fail*. 2016;38(9):1560-1565.
45. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, de Cagny B, Rigaud JP, Bleichner G et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care*. 1995;18(6):779-784.
46. Lalau JD, Race JM. Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. *Diabetes Obes Metab*. 2000;2(3):131-137.
47. Kajbaf F, Lalau JD. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:22.
48. Berns JS. New FDA Recommendations for Metformin Use in Patients With Reduced Renal Function. *Medscape*; 2016: 20.
49. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:88-103.
50. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-2498.
51. Lalau JD, Vermersch A, Hary L, Andrejak M, Isnard F, Quichaud J. Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin (metformin in the elderly). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1990;28(8):329-332.
52. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018;41(3):547-553.
53. Duong JK, Roberts DM, Furlong TJ, Kumar SS, Greenfield JR, Kirkpatrick CM et al. Metformin therapy in patients with chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):963-965.
54. Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med*. 2002;13(7):428.
55. Frid A, Sterner GN, Löndahl M, Wiklander C, Cato A, Vinge E 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.
56. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(4):CD002967.
57. Mani MK. Metformin in renal failure--weigh the evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(7):2287-2288.
58. Lazarus B, Wu A, Shin JI, Sang Y, Alexander GC, Secora A et al. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: A community-based cohort study. *JAMA Intern Med*. 2018;178(7):903-910.
59. Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B et al. Effectiveness and safety of metformin in 51675 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.
60. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, Derijks HJ, Wensing M, Egberts A 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.
61. Sipahi S, Solak Y, Acikgoz SB, Genc AB, Yildirim M, Yilmaz U et al. Retrospective analysis of lactic acidosis-related parameters upon and after metformin discontinuation in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(8):1305-1312.
62. Kwon S, Kim YC, Park JY, Lee J, An JN, Kim CT et al. The Long-term effects of metformin on patients with type 2 diabetic kidney disease. *Diabetes Care* 2020;43(5):948-955.
63. Marc E. De Broe1 and Franc,ois Jouret. Does metformin do more benefit or harm in chronic kidney disease patients? *Kidney International* 2020;98,1098-1101.
64. Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS, El-Deen MA, Larbi E, Divino-Filho JC, Al-Mohanna FA et al. Metformin in peritoneal dialysis: A pilot experience. *Perit Dial Int*. 2014;34(4):368-375.
65. Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS, Noor AS, Nasr-El-Deen MA, Abdelrahman A, El-Salamoni TS et al. The phantom of metformin-induced lactic acidosis in end-stage renal disease patients: Time to reconsider with peritoneal dialysis treatment. *Perit Dial Int*. 2017 1-2;37(1):56-62.
66. Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS, El-Salamony T, Nasr El-Din MA, Abdelrahman A, Al-Audah N et al. Safety of metformin in diabetic hemodialysis patients between fact and fiction: a multi center observational study. *Int J Sci Res*. 2017;6(12):463-467.