

---

# Metformin-induced lactic acidosis with emphasis on the anion gap

## Nhiễm Toan Lactic Do Metformin Gây Ra Với Sự Nhấn Mạnh Vào Khoảng Trống Anion

Bài dịch của BS Trần Minh Thành – Khoa HSTC-CD  
Bệnh Viện Đa Khoa Tỉnh Khánh Hòa

Britton Blough, MD, Amber Moreland, MD, and Adan Mora Jr., MD

---

*Sự hiện diện của khoảng trống anion ở bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt nếu có liên quan đến bằng chứng về chức năng thận bị tổn thương, nên nhắc nhở các bác sĩ lâm sàng xem xét metformin như một yếu tố góp phần. Việc cân nhắc này đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân có khoảng trống anion nghiêm trọng liên quan đến nhiễm toan lactic không tương xứng với biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân.*

---

Đo điện giải trong huyết thanh và xác định tình trạng acid base không còn là thường quy trong thực hành lâm sàng ngày nay. Không thể phóng đại tầm quan trọng của việc nhận biết và điều trị các rối loạn trong sinh lý bình thường, vì thông tin này có thể cung cấp manh mối cho sự tồn tại của nhiều quá trình bệnh có thể đảo ngược, nhưng nếu không được điều trị, gây tử vong. Tình huống thường được sử dụng nhất để tính khoảng trống anion huyết thanh (AG) là xác định căn nguyên của nhiễm toan chuyển hóa (Bảng 1). Các rối loạn của AG có thể được nhìn thấy trong nhiều điều kiện khác nhau, và nếu được nhận biết chính xác có thể mang lại thông tin chẩn đoán quan trọng. Trình bày một trường hợp nhiễm toan hợp chất AG.

Nhiễm toan L-lactic	Propylene glycol
Nhiễm toan d-lactic	Quá liều aspirin
Nhiễm toan ceton	Toluene
Rượu	Axit pyroglutamic
Metanol	Ethylene glycol

## TRÌNH BÀY CA LÂM SÀNG

Một phụ nữ 71 tuổi bị đái tháo đường týp 2, tăng huyết áp và bệnh mạch vành được đưa đến khoa cấp cứu vì rối loạn tri giác. Cô ấy đã được đưa vào khoa cấp cứu 9 ngày trước đó vì buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy và đau bụng khi đó creatinine của cô ấy là 1,8 mg / dL và AG là 20 mEq / L. Cô được xuất viện về nhà với thuốc chống nôn. Các triệu chứng của cô ấy vẫn tồn tại và cô ấy đã nhập cấp cứu trở lại. Cô ấy đã được đặt nội khí quản ngay sau khi đến nơi do suy giảm ý thức và để bảo vệ đường thở. Gia đình cô ấy phủ nhận thông tin về chứng buồn nôn, phân đen, sốt hoặc ớn lạnh. Thuốc tại nhà của cô ấy bao gồm kali 20 mEq mỗi ngày, Lasix 80 mg hai lần một ngày, metformin 850 mg x 2 lần / ngày, Novolin R sliding scale, và metoprolol tartrate 100 mg mỗi ngày. Khi khám, huyết áp của cô ấy là 100/54 mm Hg; nhịp tim, 123 nhịp mỗi phút; nhịp thở, 22 nhịp thở mỗi phút; và nhiệt độ, 97,9 ° F. Cô đã được đặt nội khí quản và dùng thuốc an thần. Cô ấy có nhịp tim nhanh và không có tiếng thổi ở tim. Thở nhanh trên máy thở với âm thở thô rấp hai bên. Bụng của cô ấy mềm và giảm âm ruột, sờ thấy được các mạch đều nhau ở hai bên. Dữ liệu phòng thí nghiệm chính được trình bày trong Bảng 2. Siêu âm tim qua lồng ngực cho thấy phân suất tổng máu là 75%, động mạch phổi giãn và gợi ý tình trạng tăng áp phổi trung bình với áp lực tâm thu thất phải là 44,4 mm Hg.

Bệnh nhân được đưa vào khoa hồi sức cấp cứu vì shock kháng trị, suy hô hấp cấp, tổn thương thận cấp thể thiếu niệu, nhiễm toan chuyển hóa tăng AG nặng, và được cho là viêm tụy. Máu của cô ấy đã được nuôi cấy, và cô ấy đã được bắt đầu điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm. Sau khi hồi sức cấp cứu, huyết áp động mạch trung bình của cô ấy vẫn ở mức thấp, đòi hỏi sử dụng vận mạch norepinephrine và phối hợp thêm steroid. Tình trạng nhiễm toan axit lactic nghiêm trọng của cô ấy kháng trị với bicarbonate. Cô ấy cần mức bù trừ thông khí phút cao và cuối cùng là chạy thận nhân tạo tĩnh mạch - tĩnh mạch liên tục. Trong khi tình trạng nhiễm toan axit lactic của cô ấy từ từ có xu hướng giảm, nhưng nó vẫn cao một cách bất thường so với mức độ của tình trạng giảm tưới máu của cô ấy. Nồng độ metformin khi nhập viện trả về là 2,7 mcg / mL. Nồng độ metformin trong máu điều trị thông thường nằm trong khoảng 0,5 đến 2,5 mcg / mL (1).

Bệnh nhân hạ huyết áp tiến triển mặc dù đã có các biện pháp điều trị tích cực. Không có nguồn lây nhiễm nào có thể được xác định và tất cả kết quả nuôi cấy đều âm tính. Doppler mạc treo là không thể hình dung cấu trúc mạch máu do bề ngoài của cơ thể, và cận lâm sàng có thuốc cản quang không thể được thực hiện do bệnh nhân dị ứng iốt nghiêm trọng. Tình trạng hô hấp của cô ấy xấu đi với giảm độ giãn nở của phổi. Vào ngày thứ 6 nhập viện của cô ấy, cô ấy vẫn không ổn định và quyết định của gia đình là rút lại liệu pháp duy trì sự sống. Gia đình đã từ chối khám nghiệm tử thi kiểm tra.

**Bảng 2. Kết quả xét nghiệm chính**

Test	Result	Test	Result
Chemistry		Hematology	
Sodium (mEq/L)	142	WBC (K/uL)	8.1
Potassium (mEq/L)	3.6	Hemoglobin (g/dL)	11.3
Chloride (mEq/L)	87	Arterial blood gas	
CO <sub>2</sub> (mEq/L)	8	pH	6.85
BUN (mg/L)	53	pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	35
Creatinine (mg/dL)	3.0	pO <sub>2</sub> (mm Hg)	288
Anion gap (mEq/L)	47	Lactate (mmol/L)	30.5
Albumin (g/dL)	3.7	Lipase (U/L)	3211
		Beta-ketone (mmol/L)	3.4

BUN indicates blood urea nitrogen; CO<sub>2</sub>, carbon dioxide; pCO<sub>2</sub>, partial pressure of carbon dioxide; pO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen; WBC, white blood cells.

From the Department of Internal Medicine, Baylor University Medical Center at Dallas.

**Corresponding author:** Adan Mora, Jr., MD, Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Baylor University Medical Center at Dallas, 3500 Gaston Avenue, Dallas, TX 75246 (e-mail: adam.mora@BaylorHealth.edu).

## THẢO LUẬN

Trong bài báo đầu tiên mô tả ý nghĩa lâm sàng của AG, Emmett và Narins đã xác định AG và trình bày chi tiết công dụng của nó trong việc đánh giá tình trạng acid-base của bệnh nhân (2). AG huyết thanh được tính toán từ phép đo điện giải trong phòng thí nghiệm và cung cấp thông tin quan trọng về tình trạng cơ sở axit của bệnh nhân. Theo định nghĩa, AG là hiệu số giữa các cation và anion trong huyết thanh đo được:  $(Na + K) - (Cl + HCO_3)$ . Vì ảnh hưởng của kali liên quan đến AG là nhỏ nhất, nên phương trình được chấp nhận đơn giản như sau:  $(Na) - (Cl + HCO_3)$ .

Ở bệnh nhân nhập viện, một trong những nguyên nhân phổ biến nhất nhiễm toan chuyển hóa là nhiễm toan lactic, tạo ra anion không đo được dẫn đến tăng AG. Lactate được hình thành trong quá trình tạo gluconeogenesis như một sản phẩm của quá trình chuyển hóa pyruvate. Sự hình thành này đòi hỏi sự hiện diện của enzyme xúc tác lactate dehydrogenase để chuyển nicotinamide adenine dinucleotide hydrate thành nicotinamide adenine dinucleotide. Axit lactic trong huyết thanh được đệm bởi bicarbonate thành lactate, sau đó được chuyển hóa trở lại thành pyruvate trong gan và thận. Do đó, sự gia tăng axit lactic có thể được coi là sự sản xuất quá mức của lactate trong huyết thanh hoặc do gan sử dụng quá mức lactate. Nguyên nhân phổ biến nhất là kết quả của sự ức chế chuyển hóa oxy hóa làm giảm ATP có sẵn và ngăn cản phản ứng tạo thành lactate bổ sung. Các loại nhiễm toan lactic có thể được chia thành các loại A và B (Bảng 3). Nói chung, loại A có thể được cho là do thiếu oxy mô hoặc giảm tưới máu toàn thể, như được thấy trong suy giảm tuần hoàn hoặc trong bối cảnh gia tăng hoạt động kỵ khí (3). Nhiễm toan lactic loại B xảy ra trong trường hợp không giảm tưới máu mô và bao gồm một nhóm nguyên nhân không đồng nhất, bao gồm nhiễm độc, suy gan, bệnh ác tính, thiếu hụt enzym di truyền hiếm gặp và một số loại thuốc, như đã thấy ở bệnh nhân của

chúng tôi (4). Nhiễm acid lactic liên quan đến metformin có thể xảy ra cấp tính khi quá liều nhưng thường khởi phát từ từ hơn ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan hoặc thận do giảm bài tiết. Nó thường có biểu hiện buồn nôn, đau bụng, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và thở nhanh (5). Nhiễm toan lactic do metformin chủ yếu là loại B. Khi dùng quá liều, nhiễm axit lactic có thể kết hợp với loại A khi sự tích tụ axit lactic của thuốc dẫn đến trụy tim mạch, giảm tưới máu mô và rối loạn chức năng gan.

Bảng 3. Phân loại nhiễm toan lactic	
Type	Nguyên nhân
A	Sốc (nhiễm trùng, tim, giảm thể tích)
	Hạ oxy máu
	Thiếu máu nặng
	Cacbon monoxit
B	Mitochondrial defects
	Ngộ độc Cyanide
	Beriberi (thiếu thiamine)
	Thuốc (metformin, salicylat, chất ức chế men sao chép ngược nucleoside)
	Suy gan
	Nhiễm độc etanol

Năm 1918, guanidine, thành phần hoạt tính của cây *Galega officinalis*, đã chứng minh tác dụng hạ đường huyết ở động vật và dẫn đến sự phát triển của nhóm thuốc được gọi là biguanide. Những loại thuốc này hoạt động để làm giảm mức đường huyết và nồng độ insulin bằng cách ức chế quá trình tạo glucose ở gan và cải thiện độ nhạy insulin ở mô ngoại vi; tuy nhiên, mối liên quan của chúng với sự phát triển của nhiễm toan lactic đã được báo cáo rõ ràng (5). Các biguanide chứa hai phân tử guanide liên kết với nhau bằng cách loại bỏ một nhóm amin. Trong những năm 1920, một số biguanide tổng hợp đã được sử dụng trong lâm sàng, nhưng độc tính của chúng đã hạn chế việc sử dụng (6, 7). Metformin, hiện là biguanide duy nhất có sẵn ở Hoa Kỳ, ít liên quan đến nhiễm toan lactic và không được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp thuận cho đến năm 1995 (8). Một số biguanide mạnh hơn khác cũng được phát triển, bao gồm phenformin và buformin, nhưng những chất này đã bị ngừng sử dụng ở nhiều nước vào cuối những năm 1970 do sự phát triển của nhiễm toan lactic (6, 7).

Metformin làm giảm lượng glucose trong máu theo nhiều cách, bao gồm ức chế quá trình tạo glucose ở gan, tăng hấp thu glucose qua trung gian insulin ở ngoại vi, giảm quá trình oxy hóa axit béo và tăng tiêu thụ glucose ở ruột (7). Metformin đạt nồng độ tối đa trong huyết tương khoảng 2 giờ sau khi uống và thời gian bán thải của nó từ 2,5 đến 4,9 giờ. Khoảng 90% nó được thải trừ qua nước tiểu trong 12 giờ (7). Các tác dụng phụ thường gặp nhất của việc sử dụng metformin là tiêu hóa, bao gồm tiêu chảy, buồn nôn, nôn, chướng bụng và chán ăn. Những tác dụng phụ này có thể xảy ra ở 20% đến 30% bệnh nhân dùng thuốc này, thường là khi bắt đầu điều trị, nhưng hiếm khi kéo dài (9). Chống chỉ định hiện tại đối với việc sử dụng metformin bao gồm bệnh thận mãn tính (nồng độ creatinin > 1,5 mg / dL ở nam và > 1,4 mg / dL ở nữ), bệnh gan, suy tim, tuổi > 65, bệnh phổi, sử dụng chất cản quang đường tĩnh mạch trong vòng 48 giờ, hoặc bất kỳ tình trạng thiếu oxy mô tương đối (9). Nhiễm toan lactic là một tác dụng phụ hiếm gặp nhưng nghiêm trọng của việc sử dụng metformin. Tỷ lệ mắc ước tính là 6 trường hợp trên 100.000 bệnh nhân trong năm (9). Sự hiện diện của tăng lactat máu liên quan đến metformin ở những bệnh nhân chăm sóc quan trọng có liên quan đến tỷ lệ tử vong > 30% (10). Metformin ức chế hô hấp tế bào ty thể, làm tăng chuyển hóa kỵ

khí và nồng độ lactate (3). Tác động này xảy ra sâu sắc nhất ở ruột do nó có ái lực với các protein nội bào trong đường tiêu hóa (11). Sinh lý bệnh của nhiễm axit lactic do metformin có thể là do ức chế tạo gluconeogenesis bằng cách ngăn chặn pyruvate carboxylase, bước đầu tiên của quá trình gluconeogenesis, chuyển hóa pyruvate thành oxaloacetate. Việc ngăn chặn enzym này dẫn đến tích tụ axit lactic. Biguanide cũng làm giảm chuyển hóa lactate ở gan và có tác động tiêu cực đến tim, cả hai đều làm tăng mức lactate (11). Liều metformin, cùng với thời gian phơi nhiễm do tích tụ ở những bệnh nhân bị giảm độ thanh thải ở thận, có thể gây nhiễm toan lactic (3). Độc tính dần dần, như được chứng minh ở bệnh nhân của chúng tôi, thường là đa yếu tố và liên quan đến việc giảm bài tiết qua thận của thuốc. Tính chất ưa mỡ của thuốc cho phép nó tích tụ, gây ra tình trạng nhiễm axit lactic nghiêm trọng nhưng chỉ làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh ở mức tối thiểu (12). Như đã đề cập trước đây, mặc dù có một phạm vi điều trị được chấp nhận của metformin, nhưng lượng thuốc cần thiết để gây ra độc tính là không rõ ràng (3). Một nghiên cứu của Lalau và cộng sự đã chứng minh rằng tình trạng nhiễm toan lactic không nhất thiết là do tích tụ metformin (13). Điều này dẫn đến kết luận rằng một loại nhiễm axit lactic hỗn hợp (A và B) được thấy trong hầu hết các trường hợp, và chính mức độ nghiêm trọng của quá trình bệnh cơ bản sẽ quyết định tiên lượng chung (14).

Chạy thận nhân tạo tiếp tục là phương pháp điều trị dứt điểm sự tích tụ metformin dẫn đến độc tính, vì 90% thuốc được thải trừ qua thận. Một báo cáo của Pearlman và cộng sự đã chứng minh thông qua các phép đo tuần tự nồng độ metformin trong quá trình chạy thận nhân tạo rằng thuốc có thể được thẩm tách; tuy nhiên, có thể có hiện tượng dội do đặc tính ưa béo và tăng liên kết mô (15). Mặc dù metformin có liên kết protein tối thiểu, thẩm tách máu không loại bỏ được một lượng lớn thuốc do khối lượng phân bố lớn của nó. Tuy nhiên, lọc máu cải thiện tình trạng acid-base và kết quả lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm toan acid lactic nặng do metformin.

Bệnh nhân của chúng tôi không có nồng độ metformin trong huyết tương quá cao trong tình trạng sốc nặng. Điều này dẫn chúng tôi đến kết luận rằng cô ấy có thể bị tích tụ chậm trong một khoảng thời gian nhiều ngày và có thể đã ngừng dùng thuốc vào một thời điểm nào đó trước khi cô ấy đến do bệnh của cô ấy. Nhiễm toan lactic nghiêm trọng của cô ấy có thể thuộc loại hỗn hợp do sự kết hợp của tình trạng thiếu oxy mô cũng như nhiễm độc metformin, cả hai đều góp phần vào tỷ lệ tử vong chung của cô ấy. Mặc dù metformin gây ra nhiễm toan lactic, nhưng bản thân nó không phải là một yếu tố dự đoán độc lập về tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân này.

## Tài Liệu Tham Khảo

- 1 Nisse P, Mathieu-Nolf M, Deveaux M, Forceville X, Combes A. A fatal case of metformin poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41(7):1035–1036.
- 2 Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine* 1977;56(1):38–54.
- 3 Kopec KT, Kowalski MJ. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): case files of the Einstein Medical Center medical toxicology fellowship. *J Med Toxicol* 2013;9(1):61–66.
- 4 Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1980;92(2 Pt 1):227–237.
- 5 Correia CS, Bronander KA. Metformin-associated lactic acidosis masquerading as ischemic bowel. *Am J Med* 2012;125(5):e9.
- 6 Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Practical Diabetes Int* 2004;21(3):115–117.

- 7 Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334(9):574–579.
- 8 Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999;22(6):925–927.
- 9 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;(4):CD002967.
- 10 Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert PE, Gibot S. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 2008;12(6):R149.
- 11 Gan SC, Barr J, Arieff AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1992;152(11):2333–2336.
- 12 Protti A, Lecchi A, Fortunato F, Artoni A, Greppi N, Vecchio S, Fagiolari G, Moggio M, Comi GP, Mistraretti G, Lanticina B, Faraldi L, Gattinoni L. Metformin overdose causes platelet mitochondrial dysfunction in humans. *Crit Care* 2012;16(5):R180.
- 13 Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf* 1999;20(4):377–384.
- 14 Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, de Cagny B, Rigaud JP, Bleichner G, Chauveau P, Dulbecco P, Guérin C, Haegy JM, et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 1995;18(6):779–784.
- 15 Pearlman BL, Fenves AZ, Emmett M. Metformin-associated lactic acidosis. *Am J Med* 1996;101(1):109–110.