

S-Metformin (NPU26859)

Bakgrund, indikation och tolkning

Metformins hypoglycemiska effekt anses ske genom minskad hepatisk glukogenes, minskad glukosabsorbtion från tarmen samt ökad insulinstimulerad upptag av glukos i muskler och fettvävnad [1]. Metformin ges också för behandling av insulinresistens vid andra tillstånd, till exempelvis vid polycystisk ovarialsyndrom [1].

Biotillgängligheten anges till 50 – 60 % vid normaldos, men tenderar att minska vid högre doser. I blodbanan går metformin in i de röda blodkropparna, som troligen fungerar som en reservoar för läkemedlet. Metformin elimineras betydligt långsammare från de röda blodkropparna än från plasma. Eliminationen sker framförallt via njurarna, både via filtration och genom tubulär sekretion med hjälp av transportprotein för organiska katjoner. Renal clearance av metformin hos friska personer är i nivå med renala blodflödet, d.v.s. mycket högre än GFR. Om blodflödet till njurarna minskar, eller om njurarna är sjuka, har kroppen svårt att eliminera metformin [3].

Halveringstiden i plasma hos friska försökspersoner har efter intravenös injektion rapporterats vara 1,5 – 4,5 timmar och efter oral dos 2 - 6 timmar [3].

En allvarlig komplikation vid metforminterapi är laktacidosis där patientgrupper med renal dysfunktion, hjärtsjukdom, kronisk leversjukdom eller signifikant kronisk lungsjukdom utgör kontraindikationer vid metforminterapi [5] varför det rekommenderas att metformin sätts ut hos dessa patientgrupper. Senare års ökade förskrivning av metformin medför en ökad risk för metforminassocierad laktacidosis bekräftad av publicerade fallbeskrivningar [4, 5].

Serumnivåer av metformin används inte vid dosjusteringar hos diabetiker och säkra data som beskriver behandlingseffekt relativt till serumkoncentration finns inte. Vid universitetssjukhusen i Malmö och Lund har metformin i serum och helblod mätts hos 95 type II diabetiker med dygnsdoser mellan 500 och 3000 mg/dygn. Av dessa hade 69 god njurfunktion (GFR>60 mL/min/1,73 kvm) och 29 sämre njurfunktion (GFR<60 mL/min/1,73 kvm). Proven togs som dalvärde på morgonen före metforminintaget. Ingen av dessa patienter har under försöksperioden, april 2006 till nov 2007 utvecklat laktacidosis [6].

Frekvens av S-Metforminkoncentrationen i 95 Type II diabetiker	
Konc S-Metformin	Antal patienter
Mindre än 0,5 $\mu\text{mol/L}$	5
Mellan 10 och 18,6 $\mu\text{mol/L}$	16
Mellan 15 och 18,6 $\mu\text{mol/L}$	5
Mindre än 18,6 $\mu\text{mol/L}$	95

Metforminkoncentrationen i helblod från de 95 patienterna är inte signifikant skilt från serumkoncentrationen. Vid acidoser, har vi emellertid funnit att i det postakuta skedet, är helblodkoncentrationen högre än serumkoncentrationen vilket också har rapporterats i litteraturen [8].

Hos patienter med laktacidosis har vi och andra regelmässigt uppmätt halter på över 100 $\mu\text{mol/L}$ eller betydligt mer. Patienter med laktacidosis har som regel även akut njursvikt. Metformin kan elimineras med hjälp av dialys.

Det är ännu oklart vid vilken serumnivå metformin börjar bli farligt, d.v.s. toxisk gräns.

Analysprincip

Acetonitril, innehållande Metformin-d6 som intern standard, tillsätts till proven för att fälla ut proteiner. Efter centrifugering av provet analyseras en del av supernatanten med masspektrometri (LC-MS/MS).

LC-MS/MS instrumentet är av typen trippel kvadrupol masspektrometer kopplat till en HPLC. Separation av olika provmolekyler sker i en LC kolonn. Provmolekyler som bildar positiva joner i sur miljö joniseras i jonkällan. Joniseringen sker enligt principen ESI (electrospray ionisation). I första kvadrupolen selekteras molekyljonen för aktuell komponent. I andra kvadrupolen fragmenteras molekyljonen med en för denna jon specifik energi. I tredje kvadrupolen selekteras ett av molekyljonens fragment, vanligtvis det med störst intensitet. Den resulterande jonintensiteten mäts med en elektronmultiplikator.

Referensintervall

Riktområde

Ett referensområde är inte etablerat

Metodkaraktistika

Interferenser och felkällor

Påverkan av hemolys, hyperlipidemi, hyperbilirubinemi och uremi är inte testad men vi antar att någon sådan inte finns på grund av den höga specificiteten i LC-MS/MS teknologin.

Mätområde och detektionsgräns

Komponent	Kvantifieringsgräns	Mätintervall
Metformin	0,20 µmol/L	0,20–125 µmol/L

Mätosäkerhet (enligt årsgenomgång för 2019)

Komponent	Låg kontroll		Hög kontroll	
	Börvärde (nmol/L)	CV%	Börvärde (nmol/L)	CV%
Metformin	3,7	6	33	4

Riktighet

Ingen jämförelse har skett med annan metod eftersom sådan saknas i Sverige.

Spårbarhet

Kalibreringen är spårbar via analyscertifikat från leverantören av referenssubstanten.

Metodbeskrivning

S-Metformin (NPU26859)Gäller för
Klinisk kemi

LU

Validering

Kvantifieringsnivå och kalibreringskurvan är fastställda med hjälp av data från metodutvecklingen. Robusthetstest är utfört och godkänt. Precisionsdata har erhållits mha de interna kontrollerna. En utvärdering av metodens kliniska nytta pågår och till dess avvaktas en ackreditering.

Övrig information

Metoden är inte ackrediterad.

Normal analysfrekvens är en gång varannan vecka eller när många prov inkommer.

Referenser

1. Metformin: Un Update. D Kirpichnikov, S I McFarlane and J R Sowers. Ann Intern Med. 2002;137:25-33.
2. Om metforminkoncentrationer. E Vinge. Dokumentation vid Klinisk Kemi och farmakologi. Senast uppdaterad 2006-08-14.
3. Clinical pharmacokinetics of metformin. AJ Scheen. Clin Pharmacokinet. 1996; 30(5):359-71.
4. Lactic Acidosis. Lactic Acidosis associated with metformin use in treatment of type 2 diabetes mellitus. Geriatrics. Depalo VA, Mailer K, Yoburn D och Crausman RS. Geriatrics 2005; 60(11):36, 39-41.
5. Fyra fall av laktacidosis vid metforminbehandling. Frid A, Sterner G. Läkartidningen 2006;03:2560-2.
6. Etablering av en ny metod för bestämning av metformin i serum. Riktområde för behandling vid normal njurfunktion. G Sterner, A. Andersson, A Cato, A Frid, E Vinge. Föredrag hållet vid Läkarsällskapets Riksstämma Stockholm, 28-30 Nov 2007.
7. Measurement of metformin concentration in erythrocytes: clinical implications. Lalau J.-D. and Lacroix C. Diabetes Obesity and Metabolism 2003, 5: 93-98.
8. [18-478, Instrumenthandledning LCMSMS AB SCIEX QTRAP 6500plus-2](#)
9. [16-1092, Instruktion för utvärdering på LC-MS](#)
10. [17-201, Analysprotokoll Metformin](#)
11. [C-7665, Serum av plasma, Lund](#)
12. [C-7656, Instrumenthandledning LCMSMS Beräkningar](#)