

Acidosi lattica associata a metformina: caso clinico

DISCUSSIONE

La metformina è uno dei farmaci di prima scelta per il trattamento del diabete mellito per via del suo basso rapporto costo-efficacia, della tollerabilità e dell'ottimo profilo di sicurezza. Gli effetti collaterali più comuni sono a carico del sistema gastro enterico. La MALA, pur rara, resta comunque una seria complicanza dell'uso di metformina nei pazienti diabetici con insufficienza renale cronica, potenzialmente pericolosa per la vita. Alcuni studi recenti hanno mostrato che l'associazione tra acidosi lattica e terapia con metformina in pazienti con malattia renale cronica stabile non è poi così forte come si pensava all'inizio ². Tuttavia, i pazienti con una significativa riduzione della funzione renale, sia nel caso di malattia renale cronica avanzata o di danno renale acuto, rimangono ad alto rischio di sviluppo di complicanze legate all'uso di questo farmaco ^{5,6}. La metformina viene escreta dai tubuli prossimali dei reni senza essere metabolizzata. Nell'insufficienza renale abbiamo pertanto una tendenza all'accumulo di metformina ⁶. L'acidosi lattica associata a metformina deve essere sospettata in tutti che abbiano: 1) storia di assunzione di metformina; 2) elevati livelli di lattato (> 15 mmol/L) nel sangue; 3) acidemia grave (pH 7,1) con gap anionico aumentato (>20 mmol/L); 4) bassi livelli di bicarbonato nel sangue (<10 mmol/L); 5) anamnesi positiva o suggestiva di insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare < 45 ml/min. o livello di creatinina sierica > 2,0 mg/dl) ⁷.

La MALA, di solito, si verifica quando un fattore precipitante (ad es. malattia acuta, vomito, diarrea, uso di altri farmaci nefrotossici, disidratazione, abuso di alcol) provoca un danno renale acuto su malattia renale cronica con conseguente ridotta escrezione renale del farmaco ¹.

Alcuni degli effetti ipoglicemizzanti della metformina si realizzano a livello epatico: 1) inibizione del metabolismo dei lattati e conseguente riduzione della gluconeogenesi epatica, 2) interruzione dei processi ossidativi mitocondriali da cui deriva uno stato di ipossia periferica secondario ⁸.

Inoltre, la metformina potrebbe anche causare modificazioni a livello del microbiota intestinale con aumentata produzione di D-lattato da parte dei batteri intestinali nei soggetti predisposti ⁸.

Il risultato ultimo dell'accumulo della metformina è l'aumento della concentrazione di lattato nel sangue. Il lattato agisce come un acido organico debole e il suo accumulo provoca acidemia e acidosi metabolica.

In un circolo vizioso, l'acidemia grave può causare diarrea, nausea e vomito ⁶; riduce inoltre la contrattilità cardiaca ⁷ peggiorando così la funzione renale e aumentando la produzione di lattato per ipossia. La MALA può, inoltre, simulare una sepsi con sintomi gastrointestinali, sono stati documentati casi in cui l'acidemia severa ha provocato leucocitosi con nausea, vomito e dolori addominali. In questi casi la grave acidosi con sintomi gastro-intestinali può essere erroneamente diagnosticata come ischemia mesenterica ⁹ portando i medici a formulare una diagnosi errata. Con ripercussioni sia dal punto di vista prognostico, se la diagnosi di MALA non viene presa in considerazione all'esordio del quadro clinico si potrebbe perdere la finestra critica in cui il trattamento medico o dialitico può salvare la vita, che epidemiologico, la reale incidenza della MALA potrebbe essere sottostimata.

Proprio grazie alla possibilità di trattare MALA con una terapia tempestiva e aggressiva, che comprenda anche il trattamento dialitico se necessario, la MALA ha una mortalità più bassa rispetto alle altre forme di acidemia grave. In uno studio precedente di Friesecke et al., i tassi di sopravvivenza globale per i pazienti con un pH del sangue arterioso di 7,00 erano significativamente migliori (50 vs. 0%) nei casi di MALA rispetto ad altre cause di acidosi lattica ¹⁰. Il tasso di mortalità globale di MALA è del 25,4% secondo lo studio di Renda et al. ¹¹. La mortalità era associata all'entità dell'acidosi mentre l'insufficienza renale acuta era associata a una

bassa mortalità. I casi non sopravvissuti tendono ad avere comorbidità multiple, diverse dall'insufficienza renale che è curabile con la dialisi ¹¹. Nel nostro caso particolare, la paziente non presentava comorbidità particolarmente gravi e siamo stati in grado di trattare la tossicità acuta da metformina.

Per quanto riguarda la terapia sostitutiva renale per il trattamento della MALA, uno studio recente ha rivelato che la clearance della metformina mediante emofiltrazione veno-venosa continua era inferiore a quella generalmente riportata con l'emodialisi convenzionale. Pertanto, l'emofiltrazione veno-venosa continua dovrebbe essere presa in considerazione solo nei pazienti che sono troppo emodinamicamente instabili per tollerare l'emodialisi. Inoltre anche la dialisi prolungata a bassa efficienza (SLED) è un'opzione ragionevole in casi selezionati per il trattamento del MALA. Sia l'emodialisi intermittente che la SLED spesso richiedono almeno un secondo trattamento a causa della farmacocinetica bi-compartmentale della metformina ^{12,15}. Le indicazioni per il trattamento extracorporeo includono lattato > 20 mmol/L, pH 7,0, shock, fallimento delle misure di supporto standard e un alterato livello dello stato di coscienza ¹³.

La vera incidenza della MALA è controversa. In una revisione Cochrane è stato stimato che non ci sono stati casi di acidosi lattica fatale o non fatale in 70.490 anni-paziente di utilizzo di metformina ¹⁶. In uno studio originale che stima l'incidenza di MALA condotto da Haloob et al. ¹⁷ l'incidenza di MALA è stata effettivamente stimata a 19,46 per 100.000 esposizioni paziente-anno a metformina. E' stato anche trovato che il rischio relativo di acidosi lattica nei pazienti che assumevano metformina era 13,53 (intervallo di confidenza 95% 7,88-21,66) rispetto alla popolazione generale. In questo studio, tutti i casi erano associati a danno renale acuto.

CONCLUSIONE

Il nostro caso evidenzia che la MALA, sebbene rara, è una complicanza importante dell'uso di metformina. Un disturbo gastroenterico, abbastanza grave da creare un danno renale acuto, potrebbe evolvere in questa condizione clinica pericolosa per la vita, come si è visto nel nostro caso. Nella diagnostica differenziale dei pazienti con acidosi metabolica e una storia di uso di metformina è fondamentale mantenere un atteggiamento di sorveglianza verso questa possibile complicanza. Se non si controllano i livelli ematici di metformina nella fase iniziale, si corre infatti il rischio di non arrivare alla diagnosi. Una grave acidosi metabolica può essere trattata con una terapia sostitutiva renale indipendentemente dalle cause sottostanti e, poiché la metformina è dializzabile, questa condizione potrebbe essere sotto-diagnosticata. Per prevenire la MALA è poi importante l'educazione dei pazienti e degli operatori sanitari sui caveat legati alla metformina, in particolare quando esiste il rischio concomitante di insufficienza renale, ancor più nelle condizioni che predispongono all'ipovolemia.

Bibliografia

- (1) Mariano, F.; Biancone, L. Metformina, nefropatia cronica e acidosi lattica: una questione sfaccettata per il nefrologo. *J Nephrol* **2021**, *34* (4), 1127-1135. DOI: 10.1007/s40620-020-00941-8.
- (2) Inzucchi, S. E.; Lipska, K. J.; Mayo, H.; Bailey, C. J.; McGuire, D. K. Metformina in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale: una revisione sistematica. *JAMA* 2014, *312* (24), 2668-2675. DOI: 10.1001/jama.2014.15298.
- (3) Charytan, D. M.; Salomone, S. D.; Ivanovich, P.; Remuzzi, G.; Cooper, M. E.; McGill, J. B.; Parving, H. H.; Parfrey, P.; Singh, A. K.; Burdmann, E. A.; et al. Uso di metformina ed eventi cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica. *Diabete obesi Metab* 2019, *21* (5), **1199-1208**. DOI: 10.1111/dom.13642.

- (4) Adamo, W. R.; O'Brien, R. C. Una giustificazione per linee guida meno restrittive sull'uso della metformina nell'insufficienza renale cronica stabile. *Diabet Med* **2014**, *31* (9), 1032-1038. DOI: 10.1111/dme.12515.
- (5) Vecchio, S.; Protti, A. Acidosi lattica indotta da metformina: nessuno è rimasto indietro. *Crit Care* **2011**, *15* (1), 107. DOI: 10.1186/cc9404.
- (6) Duong, J. K.; Furlong, T. J.; Roberts, D. M.; Graham, G. G.; Greenfield, J. R.; Williams, K. M.; Giorno, R. O. Il ruolo della metformina nell'acidosi lattica associata alla metformina (MALA): serie di casi e formulazione di un modello di patogenesi. *Droga Saf* **2013**, *36* (9), 733-746. DOI: 10.1007/s40264-013-0038-6.
- (7) Protti, A.; Gattinoni, L. Caso 23-2013: una donna di 54 anni con tossicità da metformina. *N Engl J Med* **2013**, *369* (18), 1768-1769. DOI: 10.1056/NEJMc1310560.
- (8) Kirpichnikov, D.; McFarlane, S. I.; Seminatore, J. R. Metformina: un aggiornamento. *Ann Intern Med* **2002**, *137* (1), 25-33. DOI: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00009.
- (9) Ncomanzi, D.; Sicut, R. M.; Sundararajan, K. Acidosi lattica associata alla metformina che si presenta come un intestino ischemico in un paziente che poi è sopravvissuto a un arresto cardiaco: un caso clinico. *J Med Case Rep* **2014**, *8*, 159. DOI: 10.1186/1752-1947-8-159.
- (10) Friesecke, S.; Abele, P.; Roser, M.; Felix, S. B.; Runge, S. Esito di grave acidosi lattica associata all'accumulo di metformina. *Crit Care* **2010**, *14* (6), R226. DOI: 10.1186/cc9376.
- (11) Renda, F.; Mura, P.; Finco, G.; Ferrazin, F.; Pani, L.; Landoni, G. Acidosi lattica associata a metformina che richiede il ricovero in ospedale. Un'indagine nazionale di 10 anni e una revisione sistematica della letteratura. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **2013**, *17 Suppl 1*, 45-49.
- (12) Nguyen, H. L.; Concepcion, L. Intossicazione da metformina che richiede dialisi. *Hemodial Int* **2011**, *15 Suppl 1*, S68-71. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2011.00605.x.
- (13) Calello, D. P.; Liu, K. D.; Wiegand, T. J.; Roberts, D. M.; Lavergne, V.; Gosselin, S.; Hoffman, R. S.; Nolin, T. D.; Ghannoum, M.; Gruppo di lavoro, E. T. I. P. Trattamento extracorporeo per avvelenamento da metformina: revisione sistematica e raccomandazioni dal gruppo di lavoro sui trattamenti extracorporei nell'avvelenamento. *Crit Care Med* **2015**, *43* (8), 1716-1730. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001002.
- (14) Greco, P.; Regolisti, G.; Maggiore, U.; Ferioli, E.; Fani, F.; Locatelli, C.; Parenti, E.; Maccari, C.; Gandolfini, I.; Fiaccadori, E. Dialisi sostenuta a bassa efficienza per acidosi lattica associata a metformina in pazienti con danno renale acuto. *J Nephrol* **2019**, *32* (2), 297-306. DOI: 10.1007/s40620-018-00562-2.
- (15) Regolisti, G.; Antoniotti, R.; Fani, F.; Greco, P.; Fiaccadori, E. Trattamento dell'intossicazione da metformina complicata da acidosi lattica e danno renale acuto: il ruolo dell'emodialisi intermittente prolungata. *Am J Kidney Dis* **2017**, *70* (2), 290-296. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.12.010.
- (16) Salpeter, S. R.; Greyber, E.; Pasternak, G. A.; Salpeter postumo, E. E. Rischio di acidosi lattica fatale e non fatale con uso di metformina nel diabete mellito di tipo 2. *Cochrane Database Syst Rev* **2010**, (1), CD002967. DOI: 10.1002/14651858.CD002967.pub3.
- (17) Haloob, I.; de Zoysa, J. R. Acidosi lattica associata alla metformina nell'ospedale della città di Auckland dal 2005 al 2009. *Mondo J Nephrol* **2016**, *5* (4), 367-371. DOI: 10.5527/wjn.v5.i4.367.