

## Insufficienza renale acuta, acidosi lattica e metformina: due casi clinici e review della letteratura

### In Depth Review

**Guido Faggian<sup>1</sup>, Antonio Cesaro<sup>2</sup>, Roberto Faggian<sup>2</sup>, Carlo Del Piano<sup>2</sup>, Arcangelo Vitagliano<sup>2</sup>, Domenico Del Piano<sup>2</sup>, Michela Salzano<sup>3</sup>, Andrea Diglio<sup>4</sup>, Angela Faggian<sup>4</sup>**

1 Sezione Diagnostica per Immagini e Radioterapia Univ. Federico II Napoli  
2 UOSD Nefrologia ed Emodialisi, P.O. Moscati, Aversa (CE), Italia  
3 Specialista in Radiodiagnostica Asl Na1 Centro  
4 UOC Diagnostica per immagini, A.O.R.N. San Pio, Benevento, Italia



Roberto Faggian

#### Corrispondenza a:

Roberto Faggian  
UOSD Nefrologia ed Emodialisi, P.O. Moscati  
Via Antonio Gramsci  
81031 Aversa (CE)  
Tel.0815001522  
E-mail: ang-gui@libero.it

#### ABSTRACT

L'acidosi lattica è un potenziale evento avverso collegato alla terapia con metformina. Sebbene l'acidosi lattica associata a metformina (MALA) sia una condizione rara (circa 10 casi/100.000 pazienti/anno), di casi ne continuano ad essere riportati, con una mortalità del 40-50%. Descriviamo due casi clinici con gravissima acidosi metabolica, iperlattacidemia e insufficienza renale acuta, il primo anche con NSTEMI trattati con successo.

**PAROLE CHIAVE:** acidosi lattica, metformina, insufficienza renale acuta.

## Introduzione

La metformina è un farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete mellito tipo 2. Sicura e facile da usare, essa rappresenta l'ipoglicemizzante orale più prescritto al mondo. Immessa in commercio nel 1961, la molecola è ancora oggi indicata dalle linee guida internazionali come il primo antidiabetico da impiegare per la terapia orale del diabete tipo 2 (non-insulino-dipendente) e dunque è considerata sicura, ma una possibile complicanza legata al suo utilizzo è l'acidosi lattica [1].

La metformina è controindicata nei pazienti affetti da severa disfunzione epatica o renale e una velocità di filtrazione glomerulare (VFG)  $<30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> rappresenta la soglia per la sua interruzione. Il rischio di acidosi lattica è più alto nei pazienti molto anziani e in quelli con disfunzione circolatoria, come l'insufficienza cardiaca congestizia. Sebbene l'acidosi lattica associata a metformina sia un'evenienza rara (prevalenza di 1-5 casi su 100.000 pazienti) la mortalità è pari al 40-50%.

A causa della sintomatologia variegata e aspecifica, l'acidosi lattica associata a metformina è spesso difficile da predire e diagnosticare.

È comunque noto che la MALA si verifica in presenza di un alterato rapporto tra aumentata produzione e alterato metabolismo/clearance di lattato [2].

## Caso clinico n.1

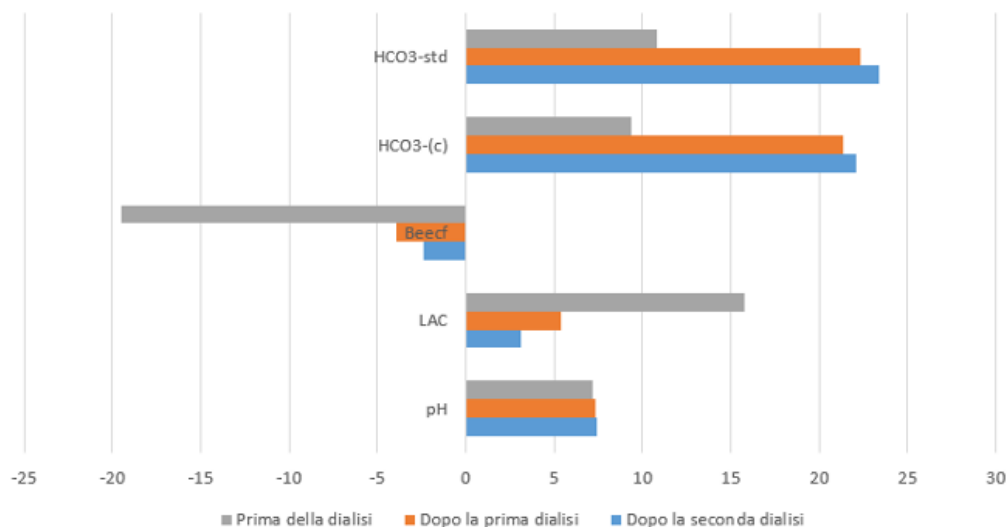
Donna di 76 anni, con diabete mellito tipo 2, trattato con metformina. Non nota I.R.C. Giunge in pronto soccorso tramite il servizio di emergenza e accolta in codice rosso.

Si presenta soporosa, ipotesa, anurica. Inoltre, da 7 giorni presentava sintomi di vomito e inappetenza. In anamnesi: ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2, fibrillazione atriale e scompenso cardiaco cronico. La creatininemia un mese prima era di 1,14 mg/dl. Al monitor bradicardia spinta con f.c. 20 bpm circa P.A. non apprezzabile, t.c. 33°C, f.r. 13 atti/min., SO<sub>2</sub> non apprezzabile, arti freddi.

Agli esami: creatinina 11,04 mg/dl, potassio 6,3 mmol/l, glicemia 685 mg/dl, grave acidosi metabolica (pH 7,05, PCO<sub>2</sub> 27 mmHg, PO<sub>2</sub> 68 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (c) 9,4 mmol/l, BE<sub>ecf</sub> -19,5 mmol/l, lattati 15.8 mmol/l). La paziente è stata trattata con infusione di liquidi, bicarbonato di sodio e supporto aminico; intubata e ventilata. Inoltre è stato impiantato P.M. temporaneo per via femorale destra ed eseguito PTCA/DES su CDX distale per NSTEMI.

Per la persistenza di condizioni gravi, nonostante la terapia medica, il nefrologo chiamato in consulenza urgente ha dato indicazione al trattamento dialitico. Dopo le prime due sedute di bicarbonatodialisi si assisteva al miglioramento dell'emogasanalisi (EGA) e alla ripresa della diuresi; dopo 48 ore l'acidosi metabolica risultava risolta, è stata quindi sospesa la dialisi e la paziente è stata estubata il terzo giorno. Dimessa dopo 14 giorni con valori di creatininemia di 1,5 mg/dl.

Nel caso descritto, in particolare per la gravità dell'acidosi (pH di 7,05), la terapia medica e l'utilizzo della dialisi hanno dimostrato ottima efficacia nel ripristinare l'equilibrio metabolico, con ripristino dei parametri emodinamici ed EGA già dopo 24 ore, fino a completa correzione dopo 48 ore, consentendo l'interruzione della dialisi. La rapidità della diagnosi e dell'inizio del trattamento sostitutivo hanno avuto un importante impatto sulla prognosi della paziente.



**Grafico 1: Caso clinico n.1 – variazione dei principali parametri ematochimici pre- e post- trattamento dialitico.**

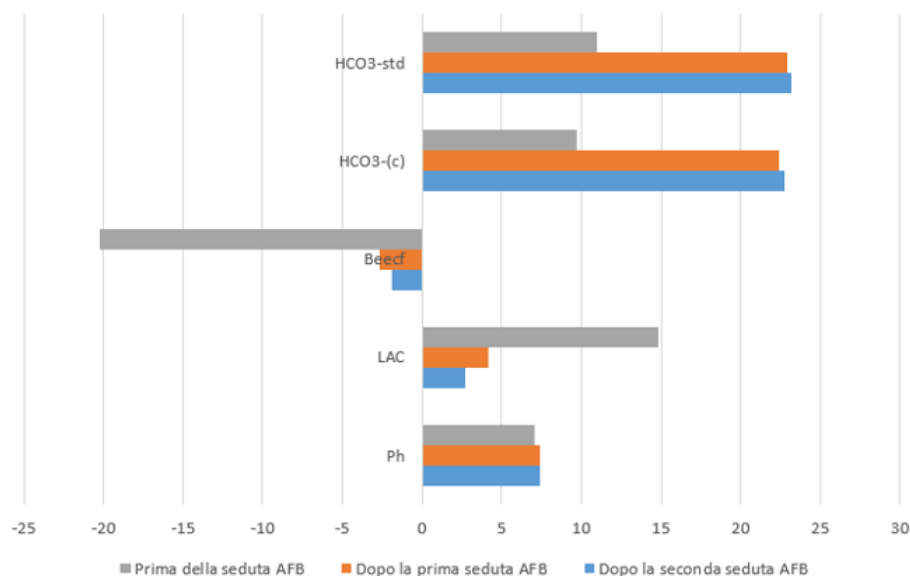
## Caso clinico n.2

Donna di 78 anni con anamnesi di cardiopatia ipertensiva, diabete mellito tipo 2 e pregresso intervento di colecistectomia per litiasi biliare. La terapia domiciliare comprendeva acido acetilsalicilico 100 mg die, ramipril 5 mg die e metformina cp 850 mg due volte/die. Si presenta in P.S. per sintomatologia algica addominale, vomito da circa 5 giorni, calo ponderale e oligo-anuria. I parametri all'ingresso erano i seguenti: P.A. 165/80 mmHg; F.C. 88 bpm;  $SO_2$  97% (Aria/Ambiente). Gli esami di laboratorio evidenziavano: urea: 167 mg/dl; creatinina: 8,70 mg/dl; amilasi e lipasi nei limiti della norma; PCR: 9,89 mg/l; leucociti:  $18,11 \times 10^3/\mu\text{l}$ . L'EGA segnalava un quadro di gravissima acidosi metabolica: pH 6,64,  $PCO_2$  14 mmHg,  $PO_2$  120 mmHg, lattati 10,8 mmol/l, BECF -26,7,  $HCO_3$ -(c) 3,6 mmol/l,  $HCO_3$  st 6,3 mmol/l.

La paziente esibisce esami di 1 mese prima che evidenziavano una normofunzione renale con creatininemia di 1,13 mg/dl, urea 15 mg/dl.

È stata trattata con infusione di liquidi e bicarbonato di sodio, ma le infusioni di bicarbonato di sodio all'8,4% ( $3 \times 100$  ml) non avevano effetto sui livelli sierici di bicarbonato, mentre il lattato sierico

ha continuato a salire fino a un massimo di 23 mmol/l. Dunque, per l'insuccesso della terapia medica si è rapidamente intrapreso il trattamento sostitutivo della funzione renale in Acetate Free Biofiltration (AFB) con infusione di bicarbonati 2000 ml/h per 4 ore, flusso ematico di 250 ml/min, dopo aver posizionato un catetere temporaneo per emodialisi (HD) in giugulare interna destra sotto guida ecografica; dopo le prime 24 ore si assisteva al miglioramento dell'EGA e alla ripresa della diuresi; dopo 48 ore l'acidosi metabolica risultava risolta, è stato sospeso il trattamento AFB (acetate free biofiltration). Dimessa dopo 14 giorni con valori di creatininemia di 1,5 mg/dl e miglioramento netto delle condizioni generali. Nel caso descritto, particolare per la gravità dell'acidosi (pH di 6,64), la terapia medica e l'utilizzo dell'AFB hanno dimostrato ottima efficacia nel ripristinare l'equilibrio metabolico, con miglioramento notevole dei parametri emodinamici ed EGA già dopo 24 ore, fino a completa correzione dopo 48 ore, consentendo l'interruzione del trattamento sostitutivo. La rapidità della diagnosi e dell'inizio dell'AFB hanno avuto un importante impatto sulla prognosi della paziente.



**Grafico 2: Caso clinico n.2 – variazione dei principali parametri ematochimici pre- e post-seduta AFB.**

## Discussione

La metformina è una biguanide utilizzata sempre più frequentemente negli obesi affetti da diabete mellito di tipo 2 e nel trattamento della sindrome dell'ovaio policistico.

Un effetto collaterale importante, a seguito del suo impiego, è l'insorgenza di acidosi lattica che porta a morte in circa il 50% dei casi. Questo grave disordine metabolico, considerato raro fino a poco tempo fa, sta diventando ora più frequente vista l'ampia diffusione del farmaco; poiché la metformina viene eliminata per il 90% con le urine, l'insorgenza di insufficienza renale è una delle cause più frequenti del suo accumulo. La metformina causa acidosi lattica attraverso due meccanismi: modificando il metabolismo intracellulare da aerobico ad anaerobico e sopprimendo la gluconeogenesi derivante dal lattato.

L'acido lattico è un normale metabolita, prodotto dalla glicolisi anaerobica per riduzione del piruvato. La sua produzione è dell'ordine di circa 1 mmol/kg/h, pari a oltre 1500 mmol al giorno, per una concentrazione di 0,6 e 1 mmol/l, rispettivamente a livello arterioso e venoso. Sebbene il lattato venga prodotto da tutti i tessuti, i maggiori siti responsabili della sua produzione sono il muscolo scheletrico, il cervello, i globuli rossi e la midollare renale. Il lattato può andare incontro a due destini: riconversione a piruvato oppure escrezione da parte dei reni. Sebbene sia liberamente filtrato dai glomeruli renali, il lattato è perlopiù riassorbito nel tubulo prossimale. Normalmente, meno del 2% viene escreto nelle urine. Il piruvato è il precursore immediato, e unico, del lattato. Esso è prodotto nel citoplasma primariamente dal metabolismo del glucosio nella glicolisi (Fig. 1).

In presenza di ossigeno, il piruvato entra nei mitocondri ed è sottoposto a decarbossilazione ossidativa, per dare l'acetil-coenzima A e, infine, CO<sub>2</sub> e acqua. La piruvato deidrogenasi (PDH) è l'enzima mitocondriale limitante nell'ossidazione del piruvato. Questo processo genera 36 moli di ATP e richiede NAD<sup>+</sup>. Il piruvato può anche prendere la strada del ciclo di Cori, nel fegato e nella corteccia renale, per essere riconvertito in glucosio. In condizioni di ipossia, il piruvato non può entrare nel mitocondrio e viene convertito a lattato, secondo un equilibrio dinamico fondato sul rapporto NADH/NAD<sup>+</sup> e sulla concentrazione del piruvato stesso (Fig. 2). Solo 2 moli di ATP vengono generate da ogni mole di glucosio convertito in lattato.

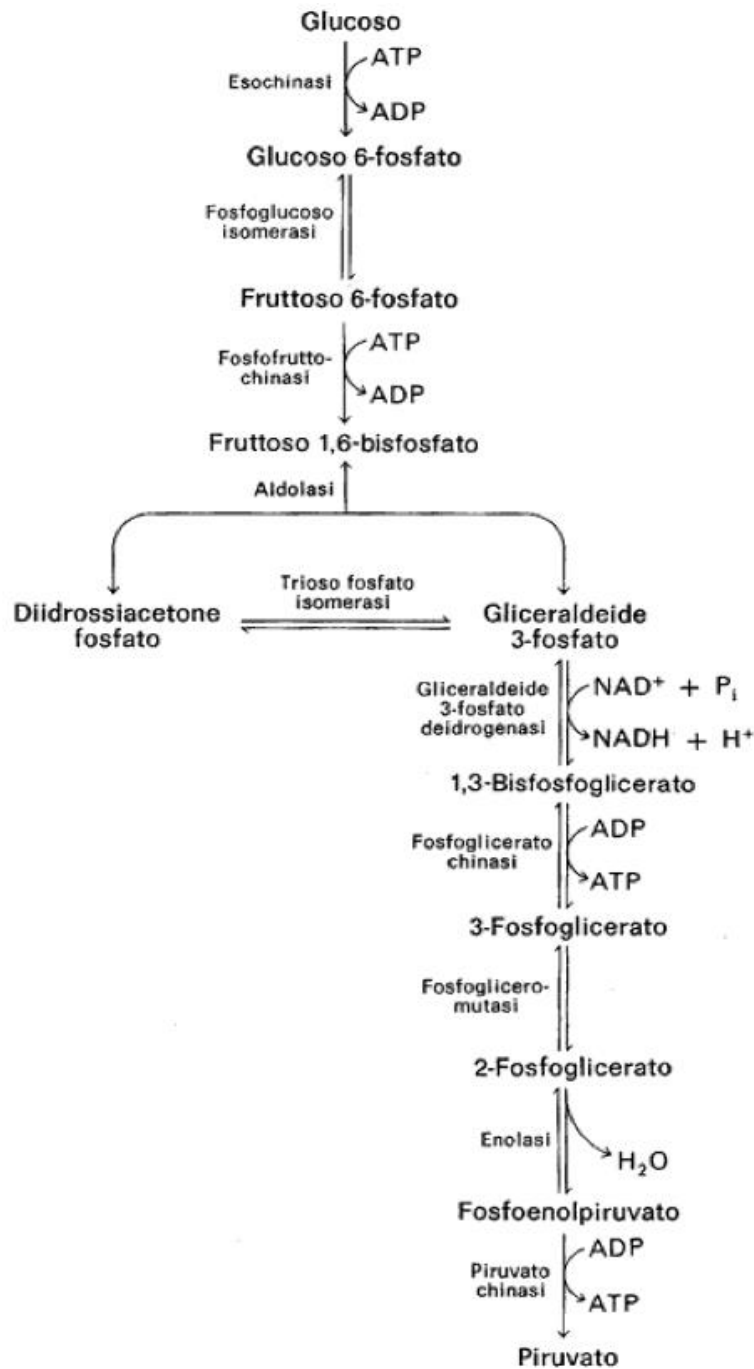
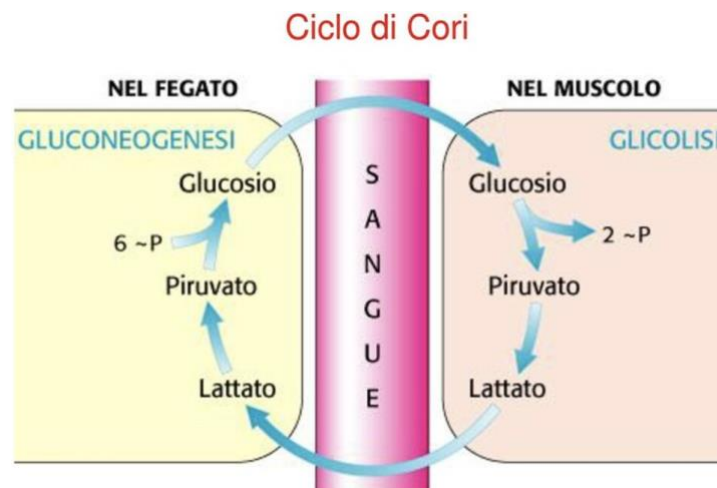


Figura 1: la glicolisi è la via metabolica che converte il glucosio in due molecole di piruvato, generando energia sotto forma di ATP.

Il fegato e i reni rispondono del 60% e 30%, rispettivamente, della clearance del lattato, sebbene la clearance dei lattati non correli con la funzione renale.

L'acidosi lattica si verifica quando la produzione del lattato eccede il suo utilizzo. Crisi di grande male o esercizio fisico intenso sono esempi di incremento transitorio della produzione di lattato, che si associa con acidosi; in queste circostanze, il lattato è prontamente metabolizzato e l'acidosi risolta. Nella maggior parte delle acidosi lattiche clinicamente significative, comunque, non solo si ha una iperproduzione di lattato, ma esiste anche un'alterazione nel suo utilizzo.



**Figura 2: Ciclo di Cori – il lattato dal muscolo raggiunge per via ematica il fegato dove è riconvertito in glucosio, il quale a sua volta, rilasciato dagli epatociti, raggiunge il muscolo per la produzione di energia.**

L'ipossia e l'ipoperfusione determinano un ridotto uptake del lattato a livello epatico, e il fegato diventa un sito di produzione del lattato stesso. Pertanto l'uso del farmaco deve essere guidato dall'estrema cautela sia nelle condizioni che rafforzano la glicolisi anaerobica (infezioni, scompenso cardiaco e/o respiratorio) sia in quelle che favoriscono l'accumulo nel siero di lattato e/o del farmaco (insufficienza epatica e renale) [3] e ciò anche in considerazione del fatto che la grave acidosi metabolica può precipitare la sindrome coronarica acuta in virtù di un calo dell'utilizzo di energia [4] nonché alterando la contrattilità miocardica e provocando venocostrizione con congestione vascolare centrale, vasodilatazione arteriosa e resistenza agli effetti vasocostrittori delle catecolamine, specialmente quando il pH è 7,10-7,20 [5]. Gli effetti negativi sull'apparato cardiovascolare influenzano l'outcome e "come validato da studi su modelli animali e su preparati di miocardiociti umani la riduzione della contrattilità cardiaca sembra addebitabile alla compromissione dei legami actina-miosina, all'interferenza nel rilascio di ioni calcio o alla ridotta responsività delle proteine contrattili allo stesso ione" [6, 7]. Il trattamento dell'acidosi lattica da metformina richiede talvolta una terapia di supporto alla stabilità emodinamica ma è fondamentale la correzione dello squilibrio acido-base, l'eliminazione del farmaco e la rimozione delle cause precipitanti.

Sebbene vengano spessissimo utilizzate soluzioni di bicarbonato, il loro uso è ancora controverso in letteratura. Infatti il bicarbonato viene metabolizzato a  $\text{CO}_2$  e acqua comportando un consumo di protoni cui segue diminuzione del pH intracellulare, aumento del lattato sierico, spostamento a sinistra dell'ossiemoglobina, e inoltre non è noto esattamente se il bicarbonato migliori veramente endpoint clinicamente rilevanti [9, 10]. La terapia sostitutiva della funzione renale si inserisce a pieno titolo nella terapia dell'acidosi lattica da metformina poiché si tratta di una piccola molecola (165 Da) con un basso legame farmaco-proteico e pertanto dializzabile. Inoltre, la terapia sostitutiva della funzione renale comporta diminuzione dei lattati e correzione del pH ematico [11].

Sia l'emodialisi standard a bicarbonato che l'emodialisi veno-venosa continua (CVVHD) possono essere usate, ma la letteratura segnala nella seconda metodica una clearance della metformina inferiore a quella in HD, e pertanto la CVVHD deve essere riservata ai solo pazienti instabili che non tollerano l'HD convenzionale [13]. Per quanto riguarda l'AFB (metodica utilizzata nel secondo caso descritto) abbiamo osservato una più veloce correzione dei parametri già con una seduta e la riteniamo metodica da preferirsi poiché permette "l'infusione di grossi quantitativi di bicarbonati in brevissimo tempo, con progressiva correzione dell'acidosi metabolica e successiva stabilizzazione dell'emodinamica cardiaca e dei valori pressori" [12].

## Conclusioni

L'acidosi lattica è una acidosi metabolica ad anion gap aumentato spesso associata all'uso della metformina ed a insufficienza renale acuta necessitante di trattamento sostitutivo della funzione renale. Essa è causa di elevata mortalità ed ulteriori studi sull'uomo sono necessari. Negli ultimi decenni, sono state rese disponibili per il trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2, compresi quelli con funzionalità renale compromessa, diverse nuove classi di farmaci anti-iperglicemici, e alcuni di questi agenti hanno dimostrato una protezione cardiorenale [8]. Si ritiene quindi utile lo shift dalla metformina ad altri presidi farmacologici antidiabetici a partire dai 70 anni di età al fine di proteggere gli anziani da questa potenziale gravissima complicazione sempre osservata in anziani.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Paolo Greco, Giuseppe Regolisti, Riccardo Antoniotti, Caterina Maccari, Elisabetta Parenti, Silvia Corrado, Enrico Fiaccadori. Acidosi lattica associata a metformina e insufficienza renale acuta. *G Ital Nefrol* 2016; 33 (6) – ISSN 1724-5590 – © 2016 Società Italiana di Nefrologia.
2. Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, Altman JJ et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabet Med.* 2016 Nov;33(11):1536-1543. <https://doi.org/10.1111/dme.13098>.
3. Anna Mudoni, Francesco Caccetta, Maurizio Caroppo, Fernando Musio et al. Acidosi lattica, insufficienza renale acuta e insufficienza cardiaca in corso di terapia con metformina: cosa sappiamo? *G Ital Nefrol* 2015; 32 (5) – ISSN 1724-5590 – © 2015 Società Italiana di Nefrologia.
4. Mammadova, J. Soukup, P. Shkodivskyi, C. Gudowski, A. Ahmed and R. U. Pliquett. A patient with severe metformin-associated lactic acidosis complicated by acute coronary syndrome: a case report. *BMC Nephrology* (2022) 23:174. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02781-z>.
5. Lawrence S. Weisberg. Lactic Acidosis in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 1476–1483, August, 2015. <https://doi.org/10.2215/CJN.10871014>.
6. Bruculeri, C. Urso, G. Caimi. Il ruolo del lattato oltre l'acidosi lattica. *Clin Ter* 2013; 164 (3):e223-238. <https://doi.org/10.7417/CT.2013.1572>.
7. Filippo Mariano, Luigi Biancone. Metformin, chronic nephropathy and lactic acidosis: a multi-faceted issue for the nephrologist. *Journal of Nephrology* (2021) 34:1127–1135. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00941-8>.
8. Giuseppe Pugliese, Giuseppe Penno, Andrea Natali, Federica Barutta et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Journal of Nephrology* (2020) 33:9–35 <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00650-x>.
9. Igor Matyukhin, Susann Patschan, Oliver Ritter, Daniel Patschan. Etiology and Management of Acute Metabolic Acidosis: An Update. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:523–531. <https://doi.org/10.1159/000507813>.
10. Cuhaci B, Lee J, Ahmed Z. Sodium bicarbonate controversy in lactic acidosis. *Chest*, 2000 Sep;118(3):882-4. <https://doi.org/10.1378/chest.118.3.882>.
11. Keisuke Nyunoya, Naoki Hayase, Kent Doi, Toshifumi Asada, Yoshihiro Ueda, Yoichi Kitsuta, Naoto Morimura. Early Initiation of Hemodialysis for Progressive Lactic Acidosis in a Diabetic Patient. *Case Rep Acute Med* 2018;1:17–20. <https://doi.org/10.1159/000495198>.
12. Shoaib Ashraf, Prakash Upreti, Sunita Karki, Muhammad Khan, Rabih Nasr. Metformin-Associated Lactic Acidosis: A Case Report and Review. 2022, *Cureus*, 14(4): e24220. <https://doi.org/10.7759/cureus.24220>.
13. Antonio Pontoriero, Antonino Saporita, Carlo Alberto Ricciardi, Biagio R Ricciardi. Metformina e Diabete: ha ancora senso un suo utilizzo nei paz. con IRC II stadio o rappresenta un ulteriore fattore di rischio? *G Ital Nefrol* 2018 – ISSN 1724-5990 – © 2018 Società Italiana di Nefrologia – Publisher OSC.