

Gestione clinica di una grave acidosi lattica secondaria ad intossicazione da metformina

Nefrologo in corsia

Lorenzo D'Elia¹, Annalisa Villani¹, Deborah Di Vico¹, Giovanni Otranto¹, Luigi Cappucci¹, Luana Sanchini¹, Vincenzo Barbera¹

1 UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale "Leopoldo Delfino Parodi" ASL Roma 5 Colferro (RM)

Corrispondenza a:

Lorenzo D'Elia
UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale "Leopoldo Delfino Parodi" ASL Roma 5
Piazza Aldo Moro 1 00034 Colferro (RM)
Tel.: 06.97223225
Email: lorenzo.delia@aslroma5.it



Lorenzo D'Elia

ABSTRACT

L'acidosi lattica rappresenta una complicanza grave e potenzialmente fatale a cui possono andare incontro i pazienti diabetici. La gravità di tale condizione clinica è essenzialmente dovuta alla difficile correzione dell'equilibrio acido-base che richiede spesso il ricorso a tecniche emodialitiche per prolungati intervalli di tempo. Nel caso clinico descritto si affrontano le principali manifestazioni cliniche che caratterizzano questa condizione approfondendone i principali aspetti fisiopatologici e gestionali.

PAROLE CHIAVE: acidosi lattica, metformina, MALA, danno renale acuto

Introduzione

Il diabete mellito (DM) rappresenta globalmente una delle principali malattie, tanto da venir considerato una vera e propria emergenza epidemiologica. Negli ultimi decenni, tale patologia è aumentata in modo significativo principalmente a causa del progressivo incremento dell'incidenza del DM di tipo 2. Secondo le statistiche redatte dall'OMS, nel 2014 oltre 422 milioni di adulti in tutto il mondo erano affetti da DM, cifra che ha raggiunto i 529 milioni nel 2021. Le attuali proiezioni confermano l'andamento "pandemico" di questa patologia stimando a 1,3 miliardi i pazienti previsti nel 2050 [1, 2]. La terapia del DM, come noto, prevede diversi "step" comprendenti sia modifiche nello stile di vita che l'utilizzo di farmaci (ipoglicemizzanti orali, terapia insulinica).

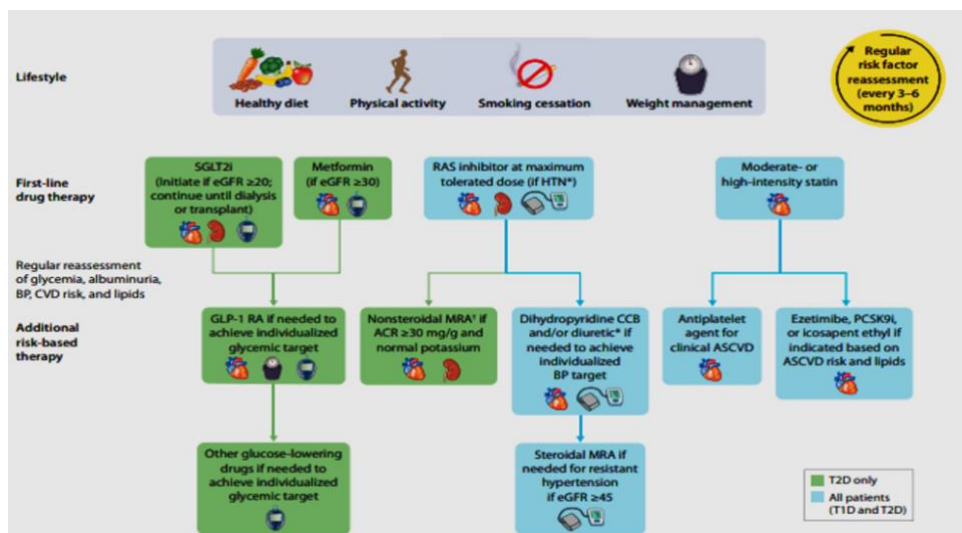


Figura 1. Algoritmo proposto per il trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica (modificato da [3]).

Ancor oggi la metformina rappresenta il farmaco ipoglicemizzante orale maggiormente prescritto ed è considerata la «first line therapy» per il diabete di tipo 2 di nuova diagnosi [4]. La metformina appartiene alla classe delle biguanidi, farmaci di origine vegetale derivanti dalle foglie della *Galega officinalis*, pianta erbacea perenne da cui vengono estratti alcaloidi noti per il loro effetto ipoglicemizzante [5]. La metformina è stata valutata a partire dagli anni '40, inizialmente nella ricerca di nuovi agenti antimalarici ma, nel corso dei test clinici, ha documentato una notevole azione ipoglicemizzante. Questa proprietà è stata descritta dal medico francese Jean Sterne, che per primo la utilizzò come antidiabetico, sottolineandone la maggiore titolabilità e la ridotta insorgenza di eventi avversi. La maneggevolezza della metformina deriva principalmente dalla sua struttura chimica: infatti, a pH fisiologico, è una molecola idrofila cationica (> 99,8%) che, nonostante il suo basso peso molecolare, presenta una scarsa diffusione passiva attraverso le membrane cellulari. Inoltre, a differenza di altri biguanidi, come la fenformina, non subisce particolari processi metabolici e viene eliminata sostanzialmente immodificata mediante secrezione tubulare [6].

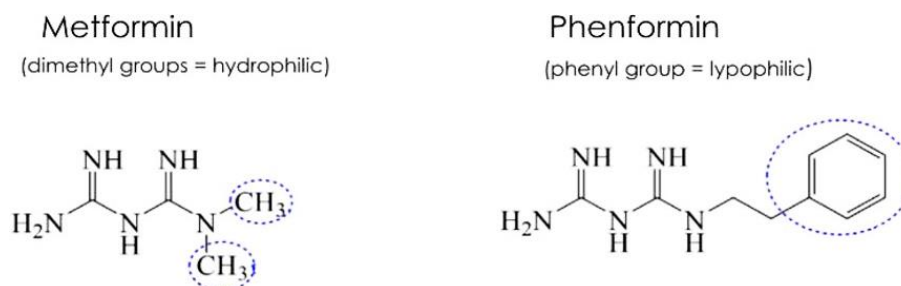


Figura 2. Struttura chimica della Metformina e della Fenformina (modificato da [7]).

Le ragioni del successo di questa molecola, e di conseguenza del suo elevato impiego terapeutico, sono da ricercarsi prevalentemente nella lunga esperienza clinica globale – oltre sessant’anni di utilizzo – nonché negli scarsi effetti collaterali osservati e generalmente limitati all’apparato gastroenterico, come diarrea, nausea e, in misura minore, vomito [8].

Nei soggetti sani, la metformina viene somministrata per os fino a 3 volte/die per una dose cumulativa massima che raramente supera i 3 grammi.

Circa il 40% della dose assunta viene assorbita a livello dell’intestino tenue, in special modo nel duodeno e nel tratto prossimale del digiuno mentre il 10% più distalmente a livello dell’ileo e del colon. Il 50% del farmaco non assorbito si accumula a livello della mucosa intestinale e viene successivamente eliminato con le feci [9]. L’assorbimento gastrointestinale è generalmente incompleto, con una discreta variabilità intra – interindividuale e la sua biodisponibilità è mediamente di circa il 55% [9].

Parametro	Soggetti Sani	Insufficienza renale
Biodisponibilità (%)	50-60	50-60
Volume di distribuzione (L)	500-600	variabile
Emivita (ore)	3	4,5-13,5
Clear/F (ml/min.)	933-1317	200-850
Soglia tossica plasmatica (mg/L)	5	5
EGFR > 90 ml/min/1.73 m ² superficie corporea	3000	–
eGFR tra 89 e 60 ml/min/1.73 m ² superficie corporea.	–	2000
eGFR tra 59 e 45 ml/min/1.73 m ² superficie corporea.	–	1000
eGFR tra 44 e 30 ml/min/1.73 m ² superficie corporea	–	500

Tabella 1. Farmacologia della metformina nei soggetti normali e nell’insufficienza renale cronica (modificato da [10]).

L’eliminazione del farmaco avviene con le urine, prevalentemente per secrezione tubulare, in forma immodificata. Il passaggio della metformina dalla circolazione generale alle cellule epiteliali renali è mediato principalmente dal trasportatore OCT2 (gene SLC22A2), espresso soprattutto a livello della membrana basolaterale tubulare, mentre il passaggio dalla cellula tubulare all’emuntorio renale è mediato dai trasportatori: MATE1 (SLC47A1) e MATE2-K (SLC47A2) [11, 12].

Come evidenziato nella Tabella 1 il rapporto tra la clearance renale media e la clearance totale apparente (Clear/F) presenta una proporzionalità inversa che si manifesta per i vari livelli di danno d’organo, motivo per cui il dosaggio del farmaco va progressivamente adattato, riducendone il dosaggio al peggioramento della funzione renale. La clearance totale apparente (Clear/F) viene definita dal rapporto tra la clearance renale (Clear) e biodisponibilità del farmaco (F) e quando è costante (ovvero indipendente dalla concentrazione o dal flusso sanguigno dell’organo) il processo di eliminazione del farmaco è definito di primo ordine e lineare [13]. Le linee guida KDIGO definiscono i limiti di prescrivibilità della metformina sulla base della funzione renale. Infatti, se nei soggetti con normale funzione d’organo (eGFR > 90 ml/min/1,73 m²) non sussistono particolari problemi e la dose massima giornaliera è pari a 3 g, nei pazienti in cui si sospetta compromissione renale, l’eGFR deve essere valutato prima di iniziare il trattamento e successivamente ad intervalli regolari, compresi tra i 3 e i 12 mesi, sulla base del filtrato glomerulare stimato. Per quanto riguarda la dose da somministrare, nei pazienti con eGFR tra 60 e 89 (stadio II KDIGO) la dose massima deve essere inferiore a 3 gr/die in 2-3 somministrazioni; in quelli con eGFR tra 45 e 59 ml/min/1.73 m² la dose deve essere inferiore a 2 gr/die, e tra 30 e 44 ml/min/1.73 m² inferiore a 1 gr/die. La metformina è controindicata nei pazienti con eGFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m² [14].

In presenza di condizioni cliniche che ne riducono l'escrezione renale, come disidratazione, stati settici o insufficienza renale grave, è possibile l'insorgenza di una condizione nota come acidosi lattica associata alla metformina (MALA) in grado di determinare fino a 19 casi ogni 100.000 pazienti-anno [15, 16]. L'importanza della metformina nel determinismo dell'acidosi lattica è stata evidenziata anche dal National Poisons Information Service (NPIS) Britannico che attraverso una analisi retrospettiva decennale (casi tra il 2010 e il 2019) ha sottolineato il ruolo della metformina, specie se associata ad altri farmaci ipoglicemizzanti orali, nel determinismo della condizione clinica [17]. La MALA rientra nel gruppo delle acidosi lattiche di tipo B ovvero quelle in cui non si osserva una primitiva ipoperfusione tissutale.

Il meccanismo alla base dello sviluppo dell'acidosi lattica nei pazienti che presentano un sovradosaggio da metformina non è del tutto compreso, sebbene siano state ipotizzate due possibili cause (Figura 3):

- soppressione della gluconeogenesi epatica;
- inibizione del complesso 1 della catena respiratoria con blocco della glicolisi aerobica (compartimento mitocondriale) e aumento della glicolisi anaerobica (compartimento citosolico) [18, 19].

L'effetto finale di questi meccanismi è rappresentato dall'incremento della concentrazione del lattato con conseguente riduzione del pH ematico e del rilascio di ioni H⁺.

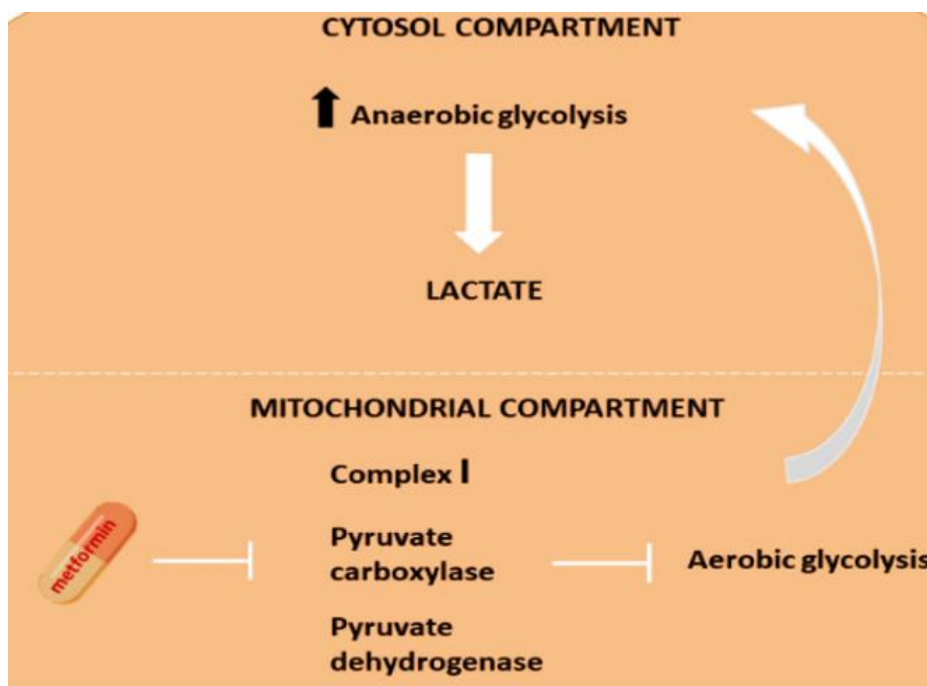


Figura 3. Rappresentazione schematica della sintesi del lattato intracellulare (la metformina inibisce il complesso mitocondriale I (modificato da [20])).

Il lattato deriva dal metabolismo anaerobio del piruvato, ed è prodotto dalla maggior parte dei tessuti dell'organismo, sebbene il maggior sito di produzione sia rappresentato dal muscolo scheletrico [21]. In condizioni normali, viene rapidamente eliminato dal fegato ed in minima quantità dal rene. Il lattato prodotto viene rapidamente immesso in circolo e trasportato in sede epatica dove, attraverso il ciclo di Cori, viene nuovamente convertito in piruvato diventando in tal modo ancora una volta disponibile per la glicolisi. La disfunzione cellulare nell'iperlattatemia è complessa. L'ipossia tissutale, se presente, è un fattore importante ed in grado di determinare conseguenze potenzialmente fatali. In presenza di un pH cellulare acido, è probabile che si realizzi una la

disfunzione a livello miocardico con riduzione della contrattilità e gittata cardiaca, riduzione pressoria e peggioramento della perfusione tissutale. Il miocardio, sottoposto a questa condizione di stress, appare maggiormente sensibile all'insorgenza di aritmie cardiache ed è meno responsivo all'azione delle catecolamine [22]. A questa condizione contribuisce anche l'incremento dell'ipossia sistemica favorita dall'innalzamento nel torrente ematico degli ioni H^+ che determinano una riduzione della dissociazione dell'ossigeno dall'emoglobina, peggiorando, di fatto, la condizione ipossica.

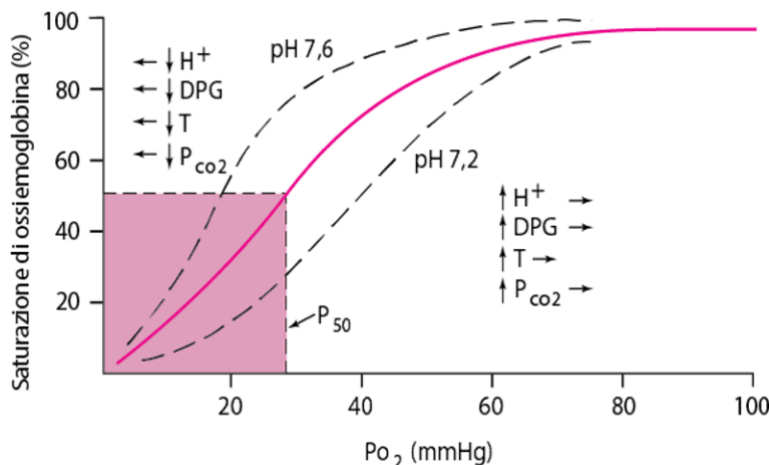


Figura 4. Curva di dissociazione dell'ossiemoglobina (modificato da [23]).

Caso clinico

Descriviamo il caso clinico di una donna caucasica di 56 anni che nel gennaio 2025 veniva trasportata presso il pronto soccorso del nostro Ospedale, per episodi di nausea e vomito con quadro di oligoanuria. Dall'anamnesi raccolta si apprendeva che risultava affetta da diabete mellito tipo 2 (DMT2) in trattamento con metformina (1500 mg totali) ed ipertensione arteriosa in terapia con sartani (candesartan 32 mg). Non si documentavano ulteriori patologie di rilievo ad eccezione di un quadro di obesità di I grado. Gli esami ematochimici eseguiti all'ingresso mostravano un verosimile quadro infettivo documentato sia dalla presenza di leucocitosi prevalentemente neutrofila (GB:16.300 mila/ μ L; Neutrofili 85.4%) che dall'incremento della PCR (1,31 mg/dl) mentre gli indici di funzione renale mostravano un quadro di AKI, Cr_s 2,4 mg/dl rispetto a precedenti valori medi di 1,2 mg/dl. Gli elettroliti sierici apparivano nella norma (Na^+ ;137 mEq/l, Cl^- 101 mEq/L) ad eccezione di una iperkaliemia moderata (5.7 mmol/l), con un quadro di iperglicemia (380 mg/dl); nella norma le transaminasi (AST: 18.90 U/l, ALT 36.8 U/l). All'EGA era presente un quadro di acidosi lattica (pH 7.05 PCO_2 17 mmHg HCO_3^- 4.2 mmol/l) con valori dei lattati indosabili. Sulla base del quadro clinico i colleghi del PS che avevano in carico la paziente provvedevano all'avvio di terapia correttiva tramite infusione di flaconi di $NaHCO_3^-$ 8,4%. In seguito alla somministrazione di bicarbonato, si otteneva una correzione parziale dell'acidosi (pH 7,3 pCO_2 19.8 mmHg HCO_3^- 10.1 mmol) e della kaliemia (3.3 mmol/l); tuttavia persistevano livelli di lattato sierico indosabili (> 30 mmol/l). Nell'ora successiva si assisteva ad un nuovo peggioramento dei parametri relativi all'EAB (pH 7,1 pCO_2 : 23,1 mmHg; pO_2 : 54,8 mmHg; HCO_3^- :10 mmol; EB -21.8 mmol/l) con lattati indosabili; veniva pertanto posta indicazione a terapia emodialitica previa sostituzione del CVC infusionale a tre vie, precedentemente posizionato dai colleghi, con un CVC temporaneo per emodialisi Mahurkar Elite® 20 cm in vena femorale destra. In seguito ad un repentino e improvviso peggioramento delle condizioni cliniche generali, associato a perdita di coscienza (GCS: 6), necessità di ventilazione e di supporto emodinamico, la paziente veniva trasferita presso il reparto di Terapia Intensiva-Rianimazione dove

veniva avviata ventilazione assistita (intubazione oro-tracheale e ventilazione meccanica) e terapia con inotropi (noradrenalina 0,2 mcg/kg/min). Iniziava pertanto sotto stretto monitoraggio multiparametrico trattamento emodialitico tipo CVVHD. Le condizioni nelle prime ore dall'inizio della terapia dialitica risultavano gravissime con emodinamica particolarmente instabile (PA 60/30 mmHg) nonostante infusione di agenti inotropi. Veniva eseguito stick estemporaneo delle urine risultato positivo per chetonuria (++++), si iniziava terapia correttiva con infusione di insulina rapida 50 UI/50ml Sf + glucosata 10% 500 ml a 40 ml/h. All'EGA eseguito ad inizio trattamento extracorporeo si evidenziava un quadro di severa acidosi metabolica con pH 6.9, pCO₂ 43.2 mmHg pO₂ 54.8 mmHg HCO₃⁻ 7.26 mmol/l EB -20.1 mmol/l, Lattati indosabili. Nel corso del trattamento emodialitico, si rendeva necessario incrementare la dose degli inotropi aumentando la noradrenalina al dosaggio di 0.25 mcg/kg/min e aggiungendo dobutamina 2 mcg/kg/min. Il trattamento emodialitico durava complessivamente 27 ore, al termine delle quali si eseguiva EGA di controllo che documentava sostanziale miglioramento dell'EAB con pH pari a 7.41, HCO₃⁻ 24 mmol/l, Lattati 4,7 mmol/l. I parametri alla deconnessione erano PA 90/60 mmHg. FC 100 bpm. Gli esami ematochimici eseguiti al termine del trattamento, documentavano sostanziale miglioramento della funzione renale (Cr_s 1.06 mg/dl), azotemia:17 mg/dl, glicemia: 88 mg/dl e normalizzazione degli elettroliti sierici (Na⁺ 145 mEq/l; K⁺4.33 mEq/l). Si evidenziava tuttavia sofferenza epatica sottolineata dall'incremento delle transaminasi (ALT: 74 U/l, AST 58,4 U/l) della LDH 436 U/l e della bilirubina (Tot:1,7 mg/dl Diretta:1.02 mg/dl). Le condizioni cliniche generali permanevano comunque gravi persistendo la necessità di supporto ventilatorio e circolatorio oltre che un quadro di oligoanuria nonostante terapia con furosemide (250 ml/a 10 ml/h).

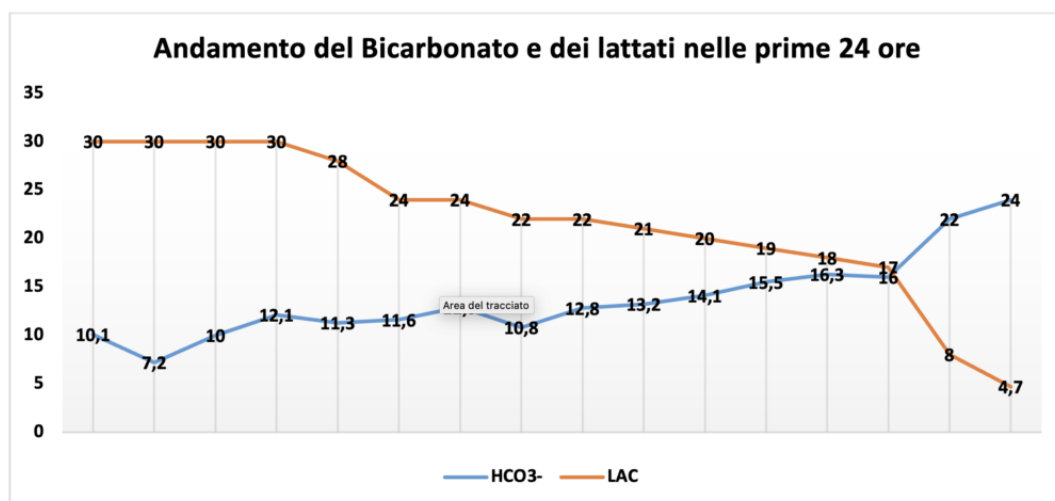
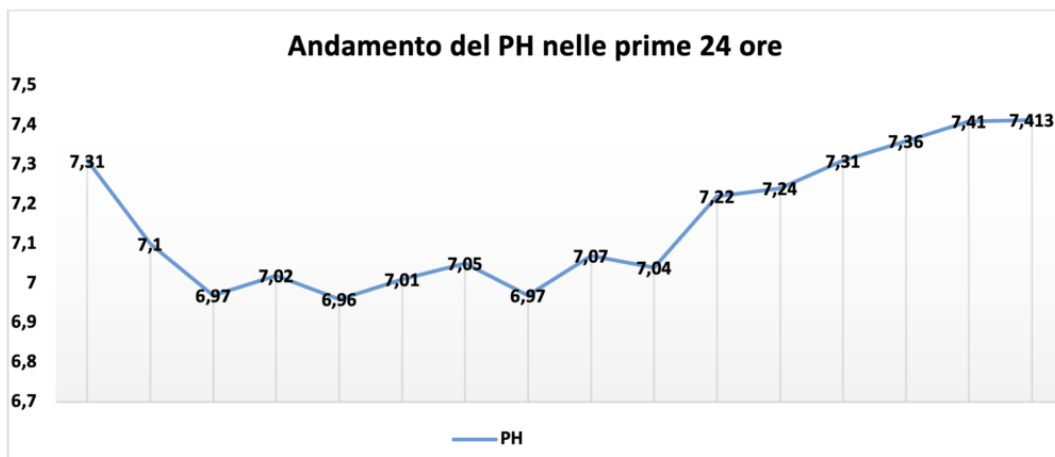


Figure 5A e 5B. Andamento del PH, dei bicarbonati e dei lattati della paziente.

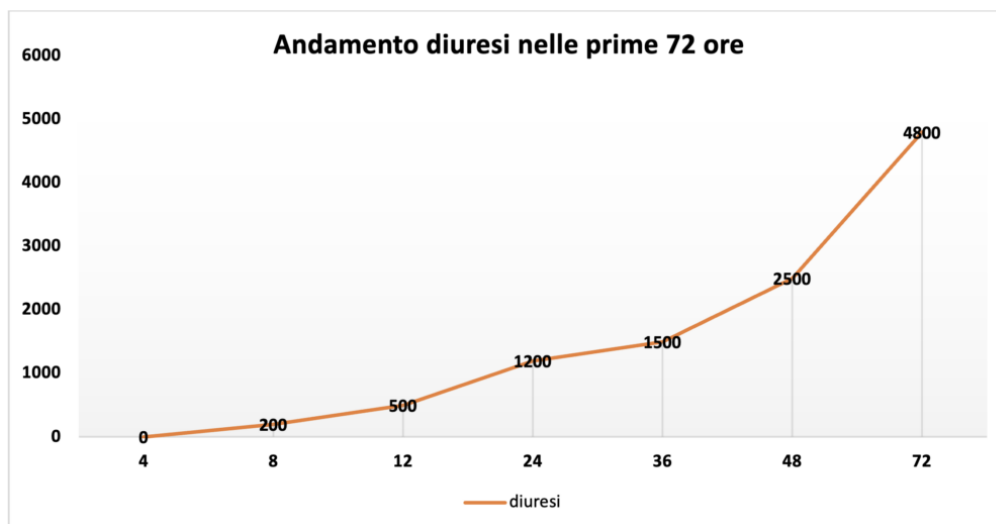


Figura 5C. Andamento della diuresi nelle prime 72 ore (trattamento dialitico iniziato a T0 e terminato dopo 27 ore).

Dopo ventisette ore dall'ingresso in TI, per iniziale ripresa della diuresi, si sospendeva il trattamento emodialitico mentre a settantadue ore dall'ingresso si assisteva all'instaurarsi di poliuria (diuresi 200 ml/h). Per tale motivo e per il miglioramento dell'emodinamica generale, appariva possibile un progressivo decalage della noradrenalina fino alla completa sospensione. Si osservava normalizzazione della funzione epatica (ALT: 31.60 U/I AST: 45.30 U/I) pur persistendo incremento dell'LDH (340 U/I). All'EGA si osservava riduzione dei lattati a 1,4 mmol/l. Durante il quarto giorno di ricovero la paziente veniva estubata pur mantenendo un supporto respiratorio tramite ventimask (10 l/min, FiO₂ 40%). In considerazione del miglioramento degli indici di funzione renale si decideva di interrompere il trattamento sostitutivo e si procedeva alla rimozione del CVC femorale. Si proseguiva unicamente con la terapia medica monitorando: indici di funzione renale, diuresi ed EAB. In considerazione del bilancio idrico divenuto negativo per la massiva poliuria (-4500 ml), si avviava terapia reidratante tramite SF 0.9% 500 ml a 60 ml/h. Nei giorni successivi (settimo giorno in Terapia Intensiva) la paziente presentava miglioramento clinico sostanziale, con normalizzazione dei principali parametri ematochimici e del quadro generale, motivo per cui veniva trasferita presso il reparto di medicina interna dove si ottimizzava terapia diabetica e si eseguivano cicli di FKT prima della dimissione. Dopo ventisei giorni complessivi di ricovero la paziente veniva dimessa in buone condizioni cliniche generali, con indici di funzione renale compatibili con CKD IIIB KDIGO (Cr_s 1,49 mg/dl eGFR 39 ml/min/1.73 m²).

Discussione

L'acidosi lattica è un'acidosi metabolica con *gap anionico* aumentato definita per valori di pH inferiore a 7.35 e da un livello di lattati plasmatici superiore a 5 mmol/L. Nei casi più gravi, si associa a «*multiorgan failure*», in particolare a carico del SNC (stupor, coma, convulsioni) e dell'apparato cardiovascolare (ipotensione, fibrillazione ventricolare), a cui spesso si associano coinvolgimento polmonare e renale, con conseguente incremento del rischio di mortalità [24]. Diversi studi hanno stimato una percentuale di mortalità media pari al 30% con punte del 50% specialmente nei pazienti che presentano punteggi particolarmente elevati nella scala Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) score III [25, 26]. Questa condizione clinica deve essere tempestivamente riconosciuta e trattata. In generale il ripristino della perfusione tissutale dopo una compromissione emodinamica è essenziale nel trattamento dei pazienti e l'utilizzo di agenti inotropi e vasopressori appare mandatorio per mantenere un'emodinamica efficace e ridurre la produzione di lattati e

l'ipossia tissutale [27]. L'utilizzo di dosi elevate di catecolamine deve essere comunque particolarmente monitorato poiché possono aggravare l'acidosi lattica attraverso la riduzione della perfusione tissutale secondaria alla vasocostrizione. Le soluzioni di cristalloidi e i colloidi sono entrambe efficaci nel ripristinare la perfusione tissutale in pazienti con sepsi o ipovolemia, sebbene debbano essere utilizzate con particolare cautela in caso di sanguinamento o AKI. Nel caso in cui si propenda per l'utilizzo di colloidi è preferibile utilizzare albumina [28].

L'apporto di ossigeno tissutale dipende dalla gittata cardiaca, dal flusso ematico locale, dalla concentrazione di emoglobina e dalla pressione parziale dell'ossigeno (pO_2). In caso di necessità è opportuno eseguire emotrasfusioni al fine di mantenere il valore di emoglobina superiore a 7 g/dl, mentre il supporto ventilatorio va garantito per mantenere una pO_2 adeguata. Può essere necessaria anche la ventilazione invasiva per prevenire l'ipercapnia, in particolare se l'acidemia persiste o peggiora [27]. Particolare attenzione deve essere rivolta al quadro microvascolare.

Nel caso descritto è opportuno osservare che, nonostante l'uso di CVVHD, i valori sierici di acido lattico sono rimasti elevati per diverse ore, fenomeno ascrivibile a diversi fattori precipitanti come l'arresto cardiocircolatorio, l'instabilità emodinamica e la necessità di usare elevati dosaggi di inotropi e amine vasoattive oltre che l'alterata capacità del fegato di metabolizzare acido lattico [29]. Un aspetto particolare è stato osservato in seguito all'ipercorezione effettuata all'ingresso. La paziente ha sviluppato progressiva ipernatriemia ed incremento dei livelli di pCO_2 con conseguente vasodilatazione riflessa. Questo effetto, per altro già noto, è stato descritto da Heaney e coll. [30] e rappresenta una problematica aperta nel trattamento del paziente con acidosi lattica da metformina. Per il conseguente rischio di peggioramento dell'equilibrio acido-base e dell'emodinamica, l'utilizzo del bicarbonato appare controverso e deve essere limitato. L'infusione di bicarbonato dovrebbe essere utilizzata per mantenere un $pH > 7.20$ ed in generale come terapia ponte in attesa dell'avvio del trattamento emodialitico che risulta essere quello risolutivo [31]. Il meccanismo alla base dell'incompleto funzionamento del bicarbonato di sodio come terapia in corso di MALA risiede nel fatto che tale molecola agisce esclusivamente sul comparto extracellulare, mentre il problema nella MALA deriva da un'acidosi intracellulare che compromette la normale respirazione e l'utilizzo del glucosio [32].

Come più volte ribadito, il trattamento risolutivo di questa condizione clinica è rappresentato dall'emodialisi. Calello e coll. [33], afferenti al workinggroup delle intossicazioni, hanno fornito chiare indicazioni per l'avvio del trattamento dialitico che risulta mandatorio in presenza di:

- concentrazione di acido lattico > 20 mmol/L,
- $pH \leq 7.0$
- comorbidità come: shock, insufficienza renale o epatica acuta e compromissione dello stato mentale
- fallimento delle misure di supporto standard o riduzione del livello di coscienza

Nel caso clinico esaminato, oltre alle condizioni riportate, potevamo aggiungere la presenza di un *gap anionico* aumentato (> 50 mEq/l) e il dato anamnestico della terapia domiciliare abituale che risultavano indicativi per una MALA. L'utilizzo di metodiche di depurazione di tipo continuo (CRRT) dipende in buona misura dal volume di distribuzione del farmaco che deve essere rimosso. La CRRT deve essere presa in considerazione nel contesto di una compromissione generalizzata associata a contestuale disfunzione multiorgano sottostante e ad un peggioramento metabolico e respiratorio. La metformina presenta caratteristiche miste per quanto riguarda la dializzabilità, infatti è lipofila e ciò determina un elevato volume di distribuzione; tuttavia, possiede un basso legame proteico con conseguente emivita prolungata. Per tali motivi se da una parte l'emodialisi intermittente sembra

essere più efficace nell'eliminazione sia del farmaco che del lattato rispetto alle modalità di clearance continua, dall'altro l'ampio volume di distribuzione, potrebbe richiedere sessioni di emodialisi prolungate per una clearance ottimale [34]. L'utilizzo di metodiche continue appare comunque indicato in caso di compromissione emodinamica al fine di ridurre l'impatto del trattamento emodialitico intermittente [35]. In generale, non esiste quindi una chiara superiorità, in termini depurativi, tra trattamenti prolungati o intermittenti, ma gli Autori sono concordi nell'interrompere il trattamento sostitutivo per valori di pH > 7.35 e di lattato inferiori a 3 mmol/L [33]. Come sottolineato in precedenza, non è ben chiara la superiorità tra metodiche dialitiche nel trattamento della MALA; tuttavia, l'utilizzo delle metodiche continue appare preferibile sia per la maggiore tollerabilità emodinamica che per la migliore e prolungata eliminazione del farmaco così da evitare effetti di tipo «rebound» [36, 37]. Un aspetto importante della CRRT è che può essere utilizzata per periodi prolungati con massimizzazione della rimozione della metformina, ed una velocità di eliminazione dal compartimento ematico pari in media al $2,4 \pm 0,9$ %/h [38]. L'utilizzo della dialisi a bassa efficienza sostenuta (SLED) come modalità preferenziale di trattamento è ampiamente dibattuto e appare comunque valido. Attraverso un recente studio condotto da Greco e coll. per verificare se la SLED sia una scelta razionale nel trattamento dei pazienti con MALA e danno renale acuto, è emersa una non inferiorità in termini di rimozione rispetto ad un trattamento continuo, tuttavia si rendeva spesso necessario un trattamento dialitico ulteriore il giorno successivo [39]. Oltre ad approcci "invasivi" sono state tentate altre modalità di trattamento dialitico nella gestione della MALA. Un recente studio thailandese ha valutato l'utilizzo della dialisi peritoneale in urgenza concludendo che non vi fosse una differenza statisticamente significativa tra i pazienti trattati con DP rispetto a trattati con IHD o CRRT [40]. Si sottolineano tuttavia le difficoltà oggettive di tale approccio rappresentate in prima battuta dalla necessità di poter disporre rapidamente un catetere peritoneale, eventualità spesso non realizzabile nella maggior parte degli ospedali.

Farmaco	Peso Molecolare (Da)	Volume di distribuzione (L/kg)	Legame proteico (%)	Metodica rimozione Utilizzata
Vancomicina	1500 (elevato)	0.2-1.25 (elevato)	75 (elevato)	High-flux HD and CRRT
Gentamicina	477 (medio)	0.2-0.3 (basso)	0	Standard HD
Litio	6.9 (basso)	0.6-0.9 (medio)	0	Standard HD o high-flux HD
Metformina	166 (basso)	0.5 (moderato)	0	Standard HD o high-flux HD
Aspirina	138 (basso)	0.17 (basso)	90 (elevato)	High-flux HD
Teofillina	180 (basso)	0.45-0.7 (medio-elevato)	60 (medio)	High-flux HD (eventualmente seguita da CRRT)
Carbamazepina	236 (basso)	0.8-1.8 (elevato)	78 (elevato)	High-flux HD (eventualmente seguita da CRRT)
Acido Valproico	144 (basso)	0.1-0.2 (basso)	90% (elevato)	High-flux HD (eventualmente seguita da CRRT)
Metotrexate	454 (medio)	Acuto (0.18 basso) Cronico (0.4-0.8 medio)	50% (medio)	High-flux HD

Tabella 2. Parametri farmacologici e farmacocinetici di alcuni farmaci e metodiche dialitiche utilizzate per la rimozione (modificato da [4]).

L'ECMO, laddove disponibile, è un potenziale strumento utilizzabile qualora l'emodinamica del paziente non consenta il ricorso all'emodialisi e non risponda adeguatamente agli agenti vasopressori. Il razionale all'utilizzo di tale terapia è rappresentato dalle seguenti condizioni:

- sindrome da bassa gittata cardiaca: indice cardiaco $< 2 \text{ L/m}^2/\text{min}$ per un tempo $> 3 \text{ h}$ e/o accompagnato da acidosi metabolica (eccesso di basi $> 5 \text{ mmol/L}$);
- shock cardiogeno non responsivo ai farmaci e alla contropulsazione del palloncino aortico;
- arresto cardiaco [42].

L'ECMO pertanto può migliorare rapidamente le funzioni respiratorie, cardiache e circolatorie aumentando le possibilità di sopravvivenza del paziente a patto che sia avviato un trattamento emodialitico tipo CRRT. Altro vantaggio non trascurabile dell'ECMO consiste nel fornire un valido apporto di ossigeno, riducendo in tal modo il rischio di idrolisi anaerobica e migliorando la perfusione cellulare e miocardica con conseguente riduzione del rischio aritmogeno [43].

Nel contesto di uno shock refrattario, ha trovato impiego anche il blu di metilene. Tale farmaco si comporta come trasportatore di elettroni alternativo che bypassa il complesso 1 nella catena mitocondriale di trasporto degli elettroni facilitando la fosforilazione ossidativa e riducendo la produzione di acido lattico. Tale approccio tuttavia risulta poco utilizzato [44].

Conclusioni

Si può affermare che l'acidosi lattica indotta da metformina è una condizione clinica grave e potenzialmente fatale in considerazione delle possibili complicanze sistemiche.

La diagnosi è prevalentemente di esclusione e richiede l'integrazione di dati anamnestici con dati laboratoristici.

Il trattamento di elezione è rappresentato dalle terapie sostitutive della funzione renale «*latu sensu*» riservando all'infusione di bicarbonati il ruolo di terapia ponte al fine di evitare possibili peggioramenti dell'equilibrio acido base derivanti dall'iperproduzione di CO_2 .

Al momento non esiste una chiara evidenza di superiorità delle metodiche dialitiche continue rispetto a quelle intermittenti ma in generale le prime vanno riservate a pazienti emodinamicamente instabili o con grave e rapido peggioramento clinico, mentre le seconde possono essere utilizzate in tutti i casi in cui non vi sia instabilità del paziente.

La MALA è in genere una condizione prevenibile attraverso semplici azioni di prevenzione come:

- Regolare controllo della terapia antidiabetica del paziente
- Monitoraggio della funzione renale ed eventuale aggiustamento posologico del farmaco in caso di riduzione dell'eGFR
- Sospensione del farmaco in caso di condizioni che riducano la clearance come disidratazione o quadri infettivi.

In considerazione della possibile gravità di tale condizione clinica e della relativa facile prevenibilità, auspichiamo maggior collaborazione tra i vari specialisti e la medicina territoriale al fine di ridurre quanto più possibile l'insorgenza di questa grave condizione. Si sottolinea inoltre la necessità di monitorare nel tempo la funzione renale nei pazienti nefropatici da parte delle varie figure specialistiche coinvolte nella gestione dei pazienti, al fine di adeguare precocemente il dosaggio del farmaco alla funzionalità renale evitandone, quindi, l'accumulo e limitando al minimo il rischio di intossicazione da metformina.

BIBLIOGRAFIA

- Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):104-109. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165911>. PMID: 30961501
- Diabetes: a defining disease of the 21st century *The Lancet*, *The Lancet*, Volume 401, Issue 10394, 2087. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01296-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01296-5).
- de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022 Dec 1;45(12):3075-3090. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>. PMID: 36189689; PMCID: PMC9870667.
- Silvio E, Inzucchi, Richard M, Bergenstal, John B, Buse, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 1 June 2012; 35 (6): 1364–1379. <https://doi.org/10.2337/dc12-0413>.
- Hachkova H, Nagalievskaya M, Soliljak Z, Kanyuka O, Kucharska AZ, Sokół-Lętowska A, Belonovskaya E, Buko V, Sybirna N. Medicinal Plants *Galega officinalis* L. and Yacon Leaves as Potential Sources of Antidiabetic Drugs. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Aug 26;10(9):1362. <https://doi.org/10.3390/antiox10091362>. PMID: 34572994; PMCID: PMC8466348.
- Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1566-1576. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28776081.
- Mariano, F., Biancone, L. Metformin, chronic nephropathy and lactic acidosis: a multi-faceted issue for the nephrologist. *J Nephrol* 34, 1127–1135 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00941-8>.
- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996 Feb 29;334(9):574-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602293340906>. PMID: 8569826.
- Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care*. 1992 Jun;15(6):755-72. <https://doi.org/10.2337/diacare.15.6.755>. PMID: 1600835.
- Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, Furlong TJ, Greenfield JR, Greenup LC, Kirkpatrick CM, Ray JE, Timmins P, Williams KM. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Feb;50(2):81-98. <https://doi.org/10.2165/11534750-000000000-00000>. PMID: 21241070.
- Takane H, Shikata E, Otsubo K, Higuchi S, Ieiri I. Polymorphism in human organic cation transporters and metformin action. *Pharmacogenomics*. 2008;9:415–422. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.4.415>.
- Sato T, Masuda S, Yonezawa A, Tanihara Y, Katsura T, Inui K. Transcellular transport of organic cations in double-transfected MDCK cells expressing human organic cation transporters hOCT1/hMATE1 and hOCT2/hMATE1. *Biochem Pharmacol*. 2008;76:894–903. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.07.005>.
- Yim DS. “Physiological spaces and multicompartmental pharmacokinetic models”: Fundamentals that pharmacokinetics textbooks do not tell you. *Transl Clin Pharmacol*. 2015 Dec;23(2):35-37. <https://doi.org/10.12793/tcp.2015.23.2.35>.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4S):S1-S115. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>. PMID: 32998798.
- DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016 Feb;65(2):20-9. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.014>. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26773926.
- Haloob I, de Zoysa JR. Metformin associated lactic acidosis in Auckland City Hospital 2005 to 2009. *World J Nephrol*. 2016 Jul 6;5(4):367-71. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i4.367>. PMID: 27458565; PMCID: PMC4936343.
- Hughes BW, Gray LA, Bradberry SM, Sandilands EA, Thanacoody RH, Coulson JM. Metformin-associated lactic acidosis reported to the United Kingdom National Poisons Information Service (NPIS) between 2010 and 2019: a ten-year retrospective analysis. *Clin Toxicol (Phila)*. 2023 Jun;61(6):445-452. <https://doi.org/10.1080/15563650.2023.2198667>. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37318007.
- Bailey CJ, Wilcock C, Day C. Effect of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. *Br J Pharmacol*. 1992 Apr;105(4):1009-13. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb09093.x>. PMID: 1504710; PMCID: PMC1908709.
- Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res*. 1994 Oct-Nov;30(3):187-228. [https://doi.org/10.1016/1043-6618\(94\)80104-5](https://doi.org/10.1016/1043-6618(94)80104-5). PMID: 7862618.

20. Di Mauro S, Filippello A, Scamporrino A, Purrello F, Piro S, Malaguarnera R. Metformin: When Should We Fear Lactic Acidosis? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(15):8320. <https://doi.org/10.3390/ijms23158320>.
21. van Hall G. Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010 Aug;199(4):499-508. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02122.x>. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20345411.
22. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiological approach. *Nat Rev Nephrol* 2012;8: 589-601. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.186>.
23. <https://www.msmanuals.com/it/professionale/multimedia/image/curva-di-dissociazione-dellossiemoglobina>.
24. Biradar V, Moran JL, Peake SL, Peter JV. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): clinical profile and outcomes in patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Resusc*. 2010 Sep;12(3):191-5. PMID: 21261578.
25. 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. <https://doi.org/10.1186/cc7137>. Epub 2008 Nov 26. PMID: 19036140; PMCID: PMC2646313.
26. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2010 Sep 1;33(9):727-40. <https://doi.org/10.2165/11536790-000000000-00000>. PMID: 20701406.
27. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369:1726-34. <https://doi.org/10.1056/nejmra1208943>.
28. O'Dell E, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Hyperchloremia is the dominant cause of metabolic acidosis in the postresuscitation phase of pediatric meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2007;35: 2390-4. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000284588.17760.99>.
29. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2309-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1309483>. PMID: 25494270.
30. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 May;12(5):1046-7.
31. Halperin ML, Cheema-Dhadli S, Halperin FA, Kamel KS. Rationale for the use of sodium bicarbonate in a patient with lactic acidosis due to a poor cardiac output. *Nephron*. 1994;66(3):258-61. <https://doi.org/10.1159/000187819>.
32. Luft D, Schmülling RM, Eggstein M. Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics: a review of 330 cases. *Diabetologia*. 1978 Feb;14(2):75-87. <https://doi.org/10.1007/BF01263444>. PMID: 344119.
33. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the extracorporeal treatments in poisoning workgroup. *Crit Care Med*. 2015;43:1716-1730. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001002>.
34. Nguyen HL, Concepcion L. Metformin intoxication requiring dialysis. *Hemodial Int*. 2011 Oct;15 Suppl 1:S68-71. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2011.00605.x>.
35. Guo PY, Storsley LJ, Finkle SN. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin. *Semin Dial*. 2006 Jan-Feb;19(1):80-3. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139x.2006.00123.x>.
36. Nakamura A, Suzuki K, Imai H, Katayama N. Metformin-associated lactic acidosis treated with continuous renal replacement therapy. *BMJ Case Rep*. 2017 Feb 10;2017: bcr2016218318. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218318>. PMID: 28188168; PMCID: PMC5307290.
37. Suzuki K, Okada H, Yoshida S, Okamoto H, Suzuki A, Suzuki K, Yamada Y, et al. Effect of high-flow high-volume-intermittent hemodiafiltration on metformin-associated lactic acidosis with circulatory failure: a case report. *J Med Case Rep*. 2018 Sep 29;12(1):280. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1809-6>. PMID: 30266098; PMCID: PMC6162950.
38. Keller G, Cour M, Hernu R, Illinger J, Robert D, Argaud L. Management of metformin-associated lactic acidosis by continuous renal replacement therapy. *PLoS One*. 2011;6(8):e23200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023200>. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21853087; PMCID: PMC3154925.
39. Greco P, Regolisti G, Maggiore U, Ferioli E, Fani F, Locatelli C, Parenti E, Maccari C, Gandolfini I, Fiaccadori E. Sustained low-efficiency dialysis for metformin-associated lactic acidosis in patients with acute kidney injury. *J Nephrol*. 2019 Apr;32(2):297-306. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-00562-2>. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30523561.
40. Parapiboon W, Banjong J, Siangtrong C, Boonsayomphu T, Silakun W. Urgent-Start Peritoneal Dialysis in Metformin-Associated Lactic Acidosis: A Critical Alternative when Immediate Hemodialysis Is Unavailable. *Blood Purif*. 2025;54(1):9-17. <https://doi.org/10.1159/000542003>. Epub 2024 Oct 14. PMID: 39401490.
41. Bunchman TE, Ferris ME. Management of toxic ingestions with the use of renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol*. 2011 Apr;26(4):535-

41. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1654-3>. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20938691; PMCID: PMC3043241.
42. Eleuteri K, Koerner MM, Horstmanshof D, et al. Temporary circulatory support and extracorporeal membrane oxygenation. *Cardiol Clin* 2018;36:473–85. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2018.06.002>.
43. Chen T, Zhu C, Liu B. Extracorporeal membrane oxygenation with continuous renal replacement therapy to treat metformin-associated lactic acidosis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 26;99(26):e20990. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020990>. PMID: 32590812; PMCID: PMC7328913.
44. Plumb B, Parker A, Wong P. Feeling blue with metformin-associated lactic acidosis. *BMJ Case Rep*. 2013 Mar 01;2013. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-008855>.