

5. Kempler et al. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 27:665-677, 2011.
6. Papanas N, et al. A prospective study on the use of the indicator test Neuropad® for the early diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119(2):122-5, 2011.
7. Tentolouris N, et al. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test Neuropad correlates with foot ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 33(5):1112-4, 2010.
8. Kamenov ZA, Petrova JJ, Christov VG. Diagnosis of diabetic neuropathy using simple somatic and a new autonomic (Neuropad) tests in the clinical practice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118(4):226-33, 2010.
9. Quattrini C, et al. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 51(6):1046-50, 2008.
10. Papanas N, et al. Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study. *J Diabetes Complications* 21(6):353-8, 2007.

## L'applicazione del Percorso Diagnostico Terapeutico del Diabete (PDTDM) in ospedale: risultati



P. Marnini<sup>1</sup>, M.G. Alberio<sup>2</sup>, F. Ambrosini<sup>3</sup>, M.D. Bianchi<sup>4</sup>, A.M. Clerici<sup>5</sup>, S. Donati<sup>6</sup>, E. Duratorre<sup>7</sup>, C. Ermolli Dajelli<sup>8</sup>, C. Giunta<sup>9</sup>, F. Golonia<sup>10</sup>, A. Limido<sup>11</sup>, G. Pavan<sup>12</sup>, A. Salvatoni<sup>13</sup>, C. Ultori<sup>14</sup>, G. Veronesi<sup>15</sup>, C. Romano<sup>1</sup>, L. Bartalena<sup>1</sup>

patrizio.marnini@gmail.com

<sup>1</sup> Endocrinologia - Università degli Studi dell'Insubria, Varese; <sup>2</sup> Chirurgia I, <sup>3</sup> Medicina II, <sup>4</sup> Pronto Soccorso, <sup>5</sup> Neurologia, <sup>6</sup> Oftalmologia - Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Polo Universitario, Varese; <sup>7</sup> Medicina - Ospedale di Luino; <sup>8</sup> Cardiologia II, <sup>9</sup> Neurochirurgia, <sup>10</sup> Medicina I, <sup>11</sup> Unità di Cura Coronarica, <sup>12</sup> O.R.L., <sup>14</sup> Geriatria - Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Polo Universitario, Varese; <sup>13</sup> Pediatria - Ospedale F. Del Ponte, Varese; <sup>15</sup> Centro Ricerche EPIMED, Epidemiologia e Medicina Preventiva, Università dell'Insubria, Varese

**Parole chiave:** Diabete mellito in ospedale, Percorso Diagnostico Terapeutico  
**Key words:** In-hospital management of diabetes, Organization of care

### Riassunto

Numerose evidenze sottolineano l'associazione tra livelli glicemici elevati durante il ricovero e l'esito della degenza in termini di mortalità, complicanze, degenze prolungate. Inoltre è importante sottolineare anche il ruolo negativo delle ipoglicemie nei pazienti ospedalizzati.

Lo scopo del presente lavoro è stato quello di verificare la ricaduta positiva dell'applicazione del Percorso-Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale per la persona con diabete in ospedale curato dall'Azienda Ospedaliera Macchi di Varese, mediante l'analisi di alcuni indicatori. Nei pazienti ricoverati che sono stati inseriti nel PDTDM abbiamo osservato i seguenti risultati: compenso metabolico nel 100% dei casi, assenza di ipoglicemie gravi, riduzione delle infezioni intercorrenti, complicanze nel 5%.

La ricerca sembra dimostrare l'importanza e l'utilità di seguire per il Diabete in Ospedale un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale condiviso tra Clinico e Diabetologo.

### Summary

A number of studies have demonstrated that inpatient hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality and diabetes management is rarely the primary focus of care.

Moreover, it is equally important to stress the adverse impact of hypoglycemia in hospitalized patients.

Aim of this study was to verify the positive impact of the application of PDTDM for diabetic inpatients published by Hospital Macchi of Varese, by analysis of some indicators.

In hospitalized patients who were included in the PDTDM we observed the following outcomes: good metabolic control in 100% of cases, no severe hypoglycemia, reduction in the frequency of breakthrough infections, complications rate of 5%.

Our data seem to demonstrate the importance and usefulness of managing in-hospital diabetes by means of diagnostic therapeutic care pathways shared between Clinician and Diabetologist.

### Introduzione

Il 30.11.2011 la Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese - Polo Universitario ha licenziato il documento: "Percorso diagnostico-terapeutico della persona con diabete in Ospedale (PDTDM)", allo scopo di rendere omogeneo il comportamento clinico-assistenziale degli operatori sanitari nell'affronto del diabete nei pazienti ricoverati<sup>(1)</sup>.

Il percorso, risultato di una preziosa collaborazione tra diversi specialisti ospedalieri, comprende tutti gli aspetti del diabete in ospedale (Tabella 1):

Tabella 1. I Contenuti del PDTDM.

- 1) Definizione, classificazione, criteri diagnostici
- 2) Raccomandazioni clinico-terapeutiche nel paziente diabetico noto critico- non critico, diabetico non noto:
  - in ambito internistico, chirurgico, nelle terapie intensive
  - in gravidanza, in età neonatale, pediatrica, senile
  - con problematiche particolari (nutrizione parenterale, insufficienza renale, esami con contrasto iodato, diabete secondario, pazienti in terapia con microinfusore, pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali)
- 3) Indicazioni di carattere assistenziale:
  - presa in carico diabetologica, dimissione condivisa e follow-up diabetologico
  - educazione terapeutica da parte del personale infermieristico
  - prescrizione di esenzioni, presidi, piani terapeutici
  - prevenzione delle ipoglicemie
- 4) Appendice:
  - ruolo delle Associazioni delle persone con diabete in Ospedale
  - piano terapeutico ospedaliero
  - manuale divulgativo sul diabete destinato ai pazienti

Il PDTDM è stato inviato a tutte le Unità Operative (U. O.) dotate di degenza per l'applicazione pratica, raccomandando che tutti i ricoverati con riscontro di diabete venissero inseriti nel percorso.

## Scopo del lavoro

Numerose evidenze sottolineano l'associazione tra i livelli glicemici durante il ricovero e l'esito della degenza stessa, in termini di mortalità, complicanze, degenze prolungate, trasferimenti in Reparti di Terapia Intensiva, infezioni nosocomiali, ecc.<sup>(2-16)</sup>. Anche durante il travaglio di parto il controllo glicemico materno è essenziale<sup>(17-19)</sup>. Inoltre è importante sottolineare il ruolo negativo delle ipoglicemie nei pazienti fragili e/o con comorbidità<sup>(20-22)</sup>. È quindi ipotizzabile che un corretto percorso diagnostico-terapeutico condiviso tra lo Specialista diabetologo e i Colleghi ospedalieri non possa che migliorare sia l'assistenza alla persona con diabete ricoverata, sia l'outcome e facilitarne il follow-up<sup>(23,24)</sup>.

È noto che il diabete e l'iperglicemia sono condizioni cliniche molto frequenti durante la degenza in ospedale<sup>(2,3,24)</sup>.

Lo scopo del presente lavoro è valutare se il PDTDM in ospedale sia stato recepito nei diversi reparti, applicato nella pratica clinica e di verificare se vi è stato un ritorno positivo in termini di outcome per i pazienti che lo hanno seguito, valutando anche l'insorgenza di alcune complicanze del diabete, rispetto alle evidenze della letteratura<sup>(2,10)</sup>.

## Materiale e metodi

A) Sono state coinvolte tutte le U.O. con Degenza dell'Ospedale di Circolo di Varese, le Medicine dei Presidi del Verbano (Ospedale di Cittiglio e di Luino), la Pediatria del Presidio Ospedaliero F. del Ponte di Varese, invitando i reparti alla applicazione del PDTDM.

I criteri raccomandati per l'arruolamento dei pazienti si basavano solo sulla presenza o meno al momento del ricovero di diabete diagnosticato secondo le linee guida AMD-SID<sup>(2)</sup> e le indicazioni della Direzione Sanitaria erano di inserire nel PDTDM tutti i pazienti.

Condizioni cliniche, motivo del ricovero, età, sesso non costituiscono pertanto criteri di inclusione-esclusione. Alla luce di quanto sopra, non abbiamo una popolazione di controllo.

B) Il metodo di lavoro si è basato su incontri tra Colleghi e su una fitta comunicazione per e-mail.

C) Ottenuta l'autorizzazione alla raccolta dati dalla Direzione Sanitaria, si è predisposto un modulo di Consenso.

D) Dopo condivisione si sono elaborate tre schede per la raccolta dati da inserire nella Flow-Chart (Tabella 2).

1. Scheda Censimento con motivazione all'eventuale non inserimento nel PDTDM (compenso metabolico adeguato, già seguito da specialista diabetologo o medico di Medicina Generale in condizioni stabili, trasferimento, rifiuto, exitus).

Tabella 2. Flow-chart PDTDM.

U.O. Medico Valutatore
N° Cartella, codifica SDO
Anagrafica, Consenso
Diabete noto, non noto
Inserimento/non inserimento nel PDTDM
Indicatori di Processo
Indicatori di Risultato

- Indicatori di Processo - presa in carico diabetologica mediante canale preferenziale, prescrizione presidi per diabetici, rilascio esenzione per patologia, educazione terapeutica durante il ricovero, dimissione condivisa con epicrisi diabetologica e programmazione follow-up.
- Indicatori di Risultato - compenso metabolico soddisfacente in tre glicemie a digiuno e postprandiali per tre volte nell'ultima settimana di degenza secondo le indicazioni dei valori glicemici ottimali riportati dalla AMD-SID<sup>(2)</sup>, assenza di ipoglicemie severe che richiedono assistenza medica, valutazione infezioni nosocomiali intercorrenti, complicanze specifiche come chetoacidosi, disidratazione, condizione iperosmolare (grave / non grave) in corso di applicazione del PDTDM.

E) La ricerca è iniziata il primo gennaio 2013 e si è conclusa il 30 novembre dello stesso anno.

F) I dati pervenuti sono stati elaborati come proporzioni di pazienti (%). Riportiamo la prevalenza di compenso metabolico alla dimissione, ipoglicemie severe, infezioni nosocomiali e complicanze tra i pazienti arruolati e non arruolati nel PDTDM; l'ipotesi nulla di nessuna differenza tra i due gruppi è stata testata tramite test esatto di Fisher<sup>(25)</sup>.

## Risultati

Hanno aderito alla ricerca valutativa e spontanea 15 U.O., due delle quali escluse per assenza o insufficienza di dati.

I pazienti ricoverati nel periodo in studio con almeno una diagnosi di Diabete riportata nella SDO sono stati 1625.

Gli arruolati sul totale dei diabetici sono stati: 426/1625 (26.2%), mentre gli arruolati per singola U.O. che ha aderito alla ricerca sono stati 426/681 (62.5%).

La degenza media dei soggetti arruolati è stata di 9.5 giorni contro una degenza media di 11.2 per i pazienti non arruolati (meno 1.7 giorni). I diabetici noti arruolati sono 358 (81%) e i diabetici non noti 68 (19%).

Sono stati inseriti nel PDTDM 329 pazienti (77.2%), non inseriti per riferimento diabetologico antecedente il ricovero e/o buon compenso, trasferimento, altro 97 (22.8%).

I soggetti inseriti nel PDTDM (329) comprendono 264 diabetici noti (80.2%) e 65 (19.8%) diabetici non noti e hanno evidenziato gli esiti elencati in tabella 3.

**Tabella 3.** Risultati pazienti inseriti nel PDTDM.

- 1) Il compenso metabolico alla dimissione è stato raggiunto in tutti i soggetti (100 %), i pazienti non arruolati alla dimissione con diabete scompensato sono stati 289/1199 (24 %); tale differenza è risultata significativa al test di Fisher ( $p < 0.0001$ ).
- 2) Le ipoglicemie severe/coma ipoglicemico sono risultate 0 contro 37/1199 (3%) tra i non arruolati; differenza significativa al test di Fisher ( $p < 0.0002$ ).
- 3) Le infezioni nosocomiali sono state 6/329 (1.8%), in particolare 5 nel diabete noto e 1 nel diabete non noto. Le infezioni nei pazienti non arruolati sono state 66/1199 (5.5%) con degenza media di 18.4 giorni. Anche questo dato è risultato significativo al test di Fisher ( $p < 0.0005$ ).
- 4) Le complicanze intercorrenti dei pazienti inseriti nel PDTDM sono state 18/329 (5.4%), in particolare 10 nel diabete noto (4 disidratazioni, 3 iperosmolarità, 3 chetoacidosi) e 8 nel diabete non noto (3 disidratazioni, 3 chetoacidosi, 2 iperosmolarità), tutte di lieve entità clinica e nei primi giorni di degenza.

## Conclusioni

Il PDTDM consente al Clinico di affrontare iperglicemia e ipoglicemia in sicurezza in un percorso condiviso con il Diabetologo e standardizzato.

La percentuale dei pazienti arruolati che non hanno seguito il PDTDM è stata del 23% e il non inserimento si è verificato principalmente per buon compenso metabolico o precedente riferimento diabetologico in condizioni stabili.

La dimissione prevedeva presa in carico diabetologica, prescrizione dei presidi, esenzione e follow-up.

Durante la degenza a cura degli Infermieri Professionali si è iniziata l'Educazione terapeutica<sup>(26,27)</sup>.

I ricoverati che hanno seguito il PDTDM hanno riportato esiti soddisfacenti in particolare per il compenso, per l'assenza di ipoglicemie severe e per la riduzione delle infezioni.

Gli arruolati hanno avuto una riduzione della degenza media di circa 2 giorni rispetto ai pazienti non arruolati.

In conclusione, considerando l'epidemiologia, gli alti costi per la gestione in ospedale dell'iperglicemia-ipoglicemia e delle complicanze, il numero elevato di soggetti ricoverati con diabete nei Presidi Ospedalieri dell'Azienda Macchi di Varese, la ricerca sembra dimostrare l'importanza e l'utilità di seguire per il Diabete in ospedale un percorso diagnostico-terapeutico.

Il miglioramento di alcuni outcomes non rappresenta solo un vantaggio per il paziente in termini clinici, ma anche un ritorno positivo in termini di risparmio di risorse economiche, di qualità e di organizzazione dell'assistenza.

Il lavoro ha anche consentito di sensibilizzare i Colleghi sul problema "Iperglicemia in ospedale".

Si sottolinea la necessità di una maggior diffusione del PDTDM e di un monitoraggio dello stesso con indicatori più specifici per confermare la significatività statistica di alcuni esiti.

Ricerca finanziata dal Dipartimento di Medicina Clinica dell'Università degli Studi dell'Insubria, Varese.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Il "Percorso diagnostico-terapeutico della persona con diabete in Ospedale (PDTDM)", Direzione Sanitaria Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, direzione.sanitaria@ospedale.varese.it, documento del 30.11.2011.
2. Standard Italiani per la cura del diabete mellito, Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID), 28.05.2014, www.standarditaliani.it, 2014.
3. Botta A, De Feo EM, De Filippo G, Di Bonito P, Fresca R, Gatti A, et al. Manuale per la gestione del paziente con diabete mellito in Ospedale. Tipolitografia Grappone, Mercogliano (AV), 2007.
4. Bode BW, Braithwaite SS, Steed RD, Davidson PC. Intravenous insulin infusion therapy: indications, methods, and transition to subcutaneous insulin therapy. *Endocr Pract* 10 (Suppl 2): 71-80, 2004.
5. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clinic Proceed* 78: 1471-1478, 2003.
6. Moghissi ES, Korytkowski MT, Di Nardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes care* 32 (6): 1119-1131, 2009.
7. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J. Misurazione della glicemia: elementi confondenti quando si stabiliscono gli obiettivi nella gestione dei pazienti ricoverati. *Diabetes care* (Edizione italiana) 30: 32-38, 2007.
8. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, et al. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes care* 26: 1064-1068, 2003.
9. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 355: 1903-1911, 2006.
10. Organizzazione dell'assistenza al paziente con diabete in ospedale e sul territorio, Gruppo di lavoro AMD, SID, SIEDP, OSDI, 1.11.2011, www.siditalia.it.
11. Smiley D, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Ann New York Acad Sci Issue: The Year in Diabetes and Obesity* 1-11, 2010.
12. Pietras SM, Hanrahan P, Arnold LM, et al. State of the art in inpatient diabetes care: the evolution of an Academic Hospital. *Endocr Pract* 16 (3): 512-521, 2010.
13. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, et al. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 93 (5): 1541-1552, 2008.
14. Clement S, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes care* 27 (2): 553-591, 2004.
15. Lansang MC, Umpierrez GE. Management of inpatient hyperglycemia in non-critically ill patients. *Diabetes Spectrum* 21 (4): 248-255, 2008.
16. Linee Guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera. Nutrizione artificiale nel paziente diabetico. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale e Enterale* S5: S95-S97, 2002.
17. Landon MB, Mele L, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 117, 218-24, 2011.
18. Sperling CA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am* 51: 703-723, 2004.
19. Rearson MA, McKnight-Menci H, Steinkrauss L. Neonatal diabetes: current trends in diagnosis and management. *MCN, Am J Matern Child Nursing* 36 (1): 17-22, 2011.
20. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risk of vascular events and death. *N Engl J Med* 363 (15): 1410-1418, 2010.



21. Wright REJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 24: 353-363, 2008.
22. Zammit NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes care* 28 (12): 2948-2961, 2005.
23. AMD, FADOI, SID - TRIALOGUE La gestione dell'iper-glicemia in area medica. Istruzioni per l'uso. Beltramel-lo GP, Manicardi V, Trevisan R <http://aemmedi.it/files/Lineeguidaraccomandazioni/2012>.
24. Houlden R, Capes S, Clement M, Miller D. In-hospital Management of Diabetes. *Can J Diabetes* 37, S77-S81, 2013.
25. Siegel S, Castellan NJ Jr. Statistica non parametrica, II edizione, Milano, McGraw-Hill Italia, 1992
26. Rotella CM. Il ruolo dell'Educazione Terapeutica, SEE Firenze, 2005.
27. Erle G, Corradin H. Il Diabete e l'Educazione: Metodologia e Obiettivi, Editrice Ambrosiana, Milano, 1997.

## L'acidosi lattica da metformina: una complicanza non rarissima



N. Iovine<sup>1</sup>, A. Petrosino<sup>2</sup>, G. Gigliotti<sup>2</sup>, V. Busillo<sup>3</sup>, M. Iovino<sup>1</sup>, G. Bovi<sup>2</sup>, L. Lucibelli<sup>4</sup>

iovinendo@aliceposta.it

<sup>1</sup>UO Endocrinologia Osp. Maria SS. Addolorata – Eboli (SA); <sup>2</sup>UO Nefrologia Osp. Maria SS. Addolorata – Eboli (SA); <sup>3</sup>UO Neurologia Osp. Maria SS. Addolorata – Eboli (SA);

<sup>4</sup>UOC Medicina generale Osp. S. Anna e SS. Madonna della Neve – Boscorease (NA)

**Parole chiave:** Acidosi Lattica, Metformina, Emodialisi  
**Key words:** Lactic acidosis, Metformin, Hemodialysis

### Riassunto

L'acidosi lattica è un'acidosi metabolica minacciosa, caratterizzata da bassi valori di pH nei tessuti e nel sangue, accompagnata da accumulo di lattato. Vi sono due tipi di acidosi lattica: a) (anaerobica) e b) (aerobica). La metformina, utile agente anti-iper-glicemico, potrebbe indurre acidosi lattica (tipo B) in presenza di insufficienza renale o epatica sottovalutate. L'alcolismo e le condizioni associate con ipossia sono controindicazioni all'uso di metformina. L'acidosi lattica è una complicanza della terapia con metformina del diabete mellito, definita "molto rara" ma in realtà, come mostrato dalla presentazione di questa casistica personale, è meno rara di quanto venga descritto.

### Summary

Lactic acidosis is a life threatening metabolic acidosis, characterized by low pH in body tissues and blood, accompanied by buildup of lactate. There are two types of lactic-acidosis: A (anaerobic) and B (aerobic). Metformin is a useful anti-hyperglycaemic agent but significant mortality is associated with drug-induced lactic acidosis (type B): significant renal and hepatic disease, alcoholism and conditions associated with

hypoxia are contraindications to the use of metformin. Usually lactic acidosis is defined a "very rare" complication of the metformin therapy but the authors, by this study, consider the possibility that it is less rare than is told.

## Introduzione

L'acidosi lattica da metformina è un'acidosi metabolica caratterizzata da una concentrazione di lattati ematici pari o superiore a 5mmol/l con bicarbonatemia inferiore a 22 mmol/l, rilevata in soggetti in terapia con metformina o in sovradosaggio di metformina<sup>(1)</sup>.

È una patologia ritenuta relativamente rara in termini di incidenza, pari a 1-5 casi /100.000<sup>(2)</sup>; che si rileva nello 0.8% dei ricoveri nei reparti di terapia intensiva<sup>(3)</sup>.

Alcuni autori ritengono che la sua reale incidenza sia probabilmente più alta, dato che nei programmi di farmacovigilanza esiste il problema di un'informazione sottostimata rispetto alla realtà<sup>(4)</sup>. La mortalità stimata è sempre molto elevata, potendo arrivare al 50% dei casi<sup>(5)</sup>.

La metformina è una dimetilbiguanide che migliora la sensibilità all'insulina, senza ridurre la concentrazione del glucosio al di sotto del range di normalità.

La metformina ha un'emivita di 1.5-4.9 ore, è altamente idrosolubile, ha un legame proteico bassissimo e possiede un largo volume di distribuzione, ragion per cui diffonde liberamente nel compartimento cellulare legandosi ai microsomi; viene eliminata quasi esclusivamente per via renale (90-100%), attraverso secrezione tubulare.

Non vi sono significative variazioni della sua concentrazione plasmatica fino ad un filtrato glomerulare inferiore a 30ml/m, motivo per il quale l'acidosi lattica da metformina è osservata principalmente in associazione a insufficienza renale<sup>(6)</sup> e solo in condizioni di accumulo del farmaco<sup>(7)</sup>.

Condizioni predisponenti all'acidosi lattica sono l'insufficienza epatica e tutte le condizioni associate a ipoperfusione o ipossia tissutale (shock, setticemia) nelle quali si verifica o una ridotta conversione metabolica del lattato in glucosio o un aumento della sua produzione tissutale.

I meccanismi attraverso cui l'accumulo di metformina causa acidosi lattica non sono ancora completamente chiariti e probabilmente sono diversi:

- shift dal metabolismo intracellulare aerobico all'anaerobico, come è stato osservato nelle cellule del tratto gastrointestinale, che appaiono come il sito di maggior produzione di acido lattico<sup>(8)</sup>;
- le biguanidi riducono il pH cellulare e ciò può indurre sia una riduzione della captazione epatica del lattato che un'inibizione della piruvato carbossilasi, cosa che comporta un blocco della neo-gluconeogenesi e un accumulo di lattato<sup>(9)</sup>.

L'acidosi severa deprime la contrattilità miocardica, riduce la gittata cardiaca e il tono vascolare e spesso ostacola il legame della noradrenalina ai suoi recettori<sup>(10)</sup>.