

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.

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⁽¹⁾.

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

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⁽⁴⁾. La mortalità stimata è sempre molto elevata, potendo arrivare al 50% dei casi⁽⁵⁾.

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⁽⁶⁾ e solo in condizioni di accumulo del farmaco⁽⁷⁾.

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⁽⁸⁾;
- 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⁽⁹⁾.

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⁽¹⁰⁾.

L'acidosi lattica da metformina: una complicanza non rarissima



N. Iovine¹, A. Petrosino², G. Gigliotti², V. Busillo³, M. Iovino¹, G. Bovi², L. Lucibelli⁴

iovinendo@aliceposta.it

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

⁴UOC 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

È una complicanza grave che deve essere sospettata nei pazienti diabetici che si presentano all'osservazione con acidosi, insufficienza renale, sintomi gastroenterici, ipotensione e/o sopore.

Il rischio è particolarmente elevato in presenza di comorbidità e condizioni in grado di causare esse stesse acidosi e/o accumulo di metformina. Fra queste l'insufficienza renale, la disidratazione, lo scompenso cardiaco, le epatopatie, le sepsi, l'uso dei mezzi di contrasto, che rappresentano di per sé controindicazioni alla somministrazione del farmaco.

Per la rilevanza clinica dell'acidosi lattica da metformina abbiamo voluto rivalutare i casi di tutti i pazienti giunti in emergenza all'osservazione nel nostro presidio ospedaliero negli ultimi dodici anni e per i quali è stata posta diagnosi in urgenza acidosi lattica da metformina per analizzare il percorso diagnostico-terapeutico di ognuno.

Caratteristiche dei pazienti

Abbiamo valutato l'iter di otto pazienti di età compresa fra i 50 e i 78 anni, tutti diabetici in trattamento con metformina con pH all'EGA compreso fra 7.1 e 6.9 e sintomatologia caratteristica (fino al coma). In tutti è stata valutata la concentrazione ematica dei lattati, effettuato in tutti i pazienti. Le principali caratteristiche generali e cliniche dei pazienti selezionati sono sintetizzate nella tabella 1. Da notare che ben quattro su otto non erano affetti da insufficienza renale cronica.

Discussione

Le possibili cause di una sottostima della frequenza dei casi di acidosi lattica da metformina sono svariate:

- 1) le dimensioni medio-piccole della nostra struttura ospedaliera ed il numero limitato di accessi all'emergenza di pazienti con problematiche metaboliche e/o nefrologiche;
- 2) la consolidata abitudine dei metabolisti a dedicarsi ad attività ambulatoriali routinarie piuttosto che a problematiche dell'area dell'emergenza e dei nefrologi a quelle di tipo dialitico;

- 3) la relativa rarità dei casi di acidosi lattica a genesi metabolica che poche volte viene presa in considerazione nella diagnostica differenziale, anche in presenza di decessi per verosimili cause cardiache e/o cerebro-vascolari.

Tutte queste verosimili cause determinano una sottostima della reale frequenza di tale patologia e addirittura la mancata menzione nelle schede di dimissione (SDO) in alcuni casi.

La terapia dell'acidosi lattica da metformina si basa sull'eliminazione del farmaco, sulla correzione dell'acidosi e sull'eliminazione delle cause precipitanti.

Sebbene vengano spessissimo utilizzate soluzioni di bicarbonato, soprattutto quando vi sono instabilità emodinamica ed esaurimento ventilatorio, queste misure non si sono mostrate in grado di migliorare la situazione emodinamica e la sopravvivenza⁽¹¹⁾.

L'uso di bicarbonato inoltre comporta la necessità di somministrare soluzioni ipertoniche, induce esso stesso la produzione di lattato, oltre a peggiorare l'acidosi intracellulare attraverso la produzione di CO₂ che diffonde nel compartimento intracellulare⁽¹²⁾.

Va inoltre considerato che nella maggior parte dei casi la coesistenza di insufficienza renale limita la possibilità di somministrazione grandi quantità di bicarbonato, in quanto l'espansione di volume e l'ipernatremia che ne conseguono possono condurre pazienti con compromessa funzione miocardica all'edema polmonare acuto.

L'emodialisi, nella modalità continua come in quella intermittente, è in grado sia di rimuovere efficacemente la metformina sia di correggere l'acidosi attraverso l'apporto di basi in modalità sovolemica⁽¹³⁾.

Una singola sessione di emodialisi è in grado di abbattere le concentrazioni del lattato, rimuovere il farmaco e correggere l'acidosi: il trattamento può essere ripetuto dopo 24 ore per permettere la completa eliminazione⁽¹⁴⁾. In alternativa può essere utilizzata una modalità di dialisi continua della durata di 15/18 ore⁽¹⁵⁾. Nella nostra casistica, in sette pazienti è stata effettuata con successo la terapia dialitica e solo in un caso, per il rifiuto di praticarla opposto da parte dei familiari del paziente, è sopraggiunto l'exitus.

Tabella 1. Principali parametri dei pazienti selezionati.

Caso n. M/F	Età (anni)	BMI Kg/m ²	Cardiopatìa ischemica NO/SI	IRC NO/SI	Metformina(g/die)	Causa scatenante	Esito
1F	50	34	No	Si	2,5/die	Diarrea	Guarigione
2M	60	26	No	No	2,0/die	Diarrea	Guarigione
3M	61	24	No	No	1,5/die	Diarrea	Guarigione
4F	78	27	No	Si	2,2/die	Disidratazione	Guarigione
5F	83	22	Si	Si	1,5/die	Subocclusione intestinale	Exitus
6F	64	26	No	No	2,5/die	Sepsi	Guarigione
7F	58	36	No	No	2,0/die	Diarrea	Guarigione
8F	56	30	no	Si	2,5/die	Febbre con disidratazione	Guarigione

Conclusioni

In base alla considerazioni sopra esposte, riteniamo che sia opportuno in futuro prestare maggiore attenzione alle problematiche dell'acidosi lattica da metformina, specie nelle strutture di emergenza-urgenza, ma che soprattutto in ambito specialistico ed ambulatoriale si utilizzi con cautela la metformina nei pazienti con clearance della creatinina fra 30 e 50 mL/min o comunque con creatinina superiore a 1,2 mg/dL, soprattutto nei soggetti anziani: La metformina va sospesa per valori di clearance creatinica inferiori a 30 ml/min anche nei soggetti più giovani, specie in presenza di condizioni patologiche associate (insufficienza respiratoria, cardiaca, renale, ecc) che maggiormente possono esporre il paziente ad insufficienza renale acuta. Sembra sensato ritenere che proprio per la sottostima dell'acidosi lattica da metformina, questa abbia in realtà prodotto maggiori danni di quanto la letteratura abbia riportato negli ultimi anni⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Dalla personale esperienza fatta in questi anni deriva il consiglio pratico di utilizzare l'emodialisi come metodo rapido per detossicare l'organismo dalla metformina, ripristinare il pH e la normale idratazione.

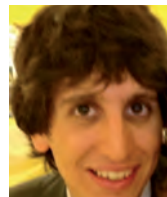
Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Peters N, Jay N, Barraud D, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 12; R149, 2008.
2. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. Risk of fatal and non fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 25; CD002967, 2006.
3. Nyirenda MJ, Sandeep T, Grant I, et al. Severe acidosis in patients taking metformin-rapid reversal and survival despite high APACHE score. *Diab Med* 23: 432-435, 2006.
4. Nisbet JC, Sturtevant JM, Prins JB. Metformin and serious adverse effect. *The Medical Journal of Australia* 19: 180(2):53-4, jan 2004.
5. Hloch O, Charrat J, Masopust J, Havlin J. Lactic acidosis in the medical ICU-the role of diabetes mellitus and metformin. *NeuroEndocrinol* 33(8):792-5, 2012.
6. Frid A, Sterner GN, Londaal M, et al. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying levels of renal function: clinical recommendations. *Diabetes Care* 6, 2010.
7. Runge S, Mayerle J, Warnke C, Robinson D, Roser M, Felix SB, Friesecke S. Metformin associated lactic acidosis in patients with renal impairment solely due to drug accumulation? *Diabetes Obes Metab* 10; 91-93, 2008.
8. Hood VL. Lactic acidosis. In: Gennari FG, Adrogoe HJ, Galla JH, Madias NE eds. *Acid-Base Disorders and their Treatment*, 1st edn. Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, 351-375, 2005.
9. Arieff AI, Park R, Leach WJ, et al. Pathophysiology of experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 239: f 135-f 142, 1980.
10. Prikis M, Mesler EL, Hood VL, Weise WJ. When a friend can become an enemy. Recognition and management of metformin-associated lactic acidosis. *Kidney International*, 72: 1157/60, 2007.
11. Sabatini S, Kurtzman NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J AM Soc Nephrol* 20(4):692-5, 2009.

12. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russel JA. Bicarbonate does not improve haemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1:112(7):492-8, 1990.
13. Baro Serra A, Guasch-Aragay B, Martin Alemany N, Sirvent JM, Valles-Prats M. The importance of early hemodialysis filtration in the treatment of lactic acidosis associated with the administration of metformin. *Nefrologia* 32(5):664-9, 2012.
14. Korvenius Jorgensen H, Nielsen JS, Gilsaa T. Metformin-associated lactic acidosis can be treated with continuous renal replacement therapy. *Ugeskr Laeger* 4;174(23): 1602-3, Jun 2012.
15. Chalopin JM, Tanter Y, Besancenot JF, Cabanne JF, Rife G. Treatment of metformin-associated lactic acidosis with closed recirculation bicarbonate-buffered hemodialysis. *Arch Intern Med* 144(1):203-5, 1984.
16. Nye NJ, Herrington W. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 118(4): c 380-3, 2011.
17. Metformin sulphonilureas or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycaemia. *Diabetes care* 31:2086-2091, 2008.
18. Kopec KT, Kowaiski MJ. Metformin-associated lactic acidosis(mala): case file of the Einstein Medical Center medical toxicology fellowship. *J Med Toxicol* 9(1):61-6, 2013.

Effetti a lungo termine della terapia con liraglutide sui parametri antropometrici e pressori



E. Spreafico¹, E. Cimino¹, S. Frara¹, S. Bonfadini¹, S. Perra¹, P. Gamba¹, F. Paleari²

emanuele.spreafico@teletu.it

¹ UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale San Gerardo di Monza. Università degli Studi di Milano-Bicocca; ² Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia, Istituti Clinici Zucchi di Monza

Parole chiave: Liraglutide, Durability, BMI, Pressione arteriosa, Circonferenza vita

Key words: Liraglutide, Durability, BMI, Blood pressure, Waist circumference

Riassunto

Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia a lungo termine della Liraglutide tramite esperienze cliniche in "real-life".

Materiali e metodi. Studio osservazionale su 106 pazienti diabetici in terapia con Liraglutide (55% maschi, età media 58.5 anni) monitorando i parametri metabolici, pressori e antropometrici quadrimestralmente per 24 mesi.

Risultati. Riduzione statisticamente significativa per l'intero follow-up di: peso corporeo ($p < 0.01$), BMI ($p < 0.01$) e circonferenza vita ($p < 0.01$). Riduzione già al quarto mese della percentuale di obesità grave. Riduzione della pressione arteriosa