

Intossicazione da metformina: quale terapia?

Ivo Casagrande, Simona Garrè, Rossana Uberti, Mauro Marengo

DEA ASO Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

SINTESI

L'acidosi lattica è un effetto collaterale grave che si può verificare nei pazienti in terapia con metformina. Gli Autori descrivono un caso di acidosi lattica da metformina e discutono la terapia appropriata. La paziente è stata trattata con bicarbonato per via venosa e sottoposta a due sedute dialitiche, anche per la presen-

za di insufficienza renale acuta. Molti Autori non sono d'accordo con l'utilizzo del bicarbonato e per quel che riguarda l'emodialisi consigliano una durata della seduta di almeno 12 ore. In questo caso l'uso del bicarbonato e l'emodialisi non prolungata hanno determinato un risultato favorevole.

Le biguanidi sono una classe di ipoglicemizzanti orali. Fanno parte di questa classe la fenformina e la metformina. Mentre la fenformina non è più in commercio in molti Paesi, la metformina viene utilizzata sempre più frequentemente negli obesi affetti da diabete mellito di tipo 2 e nel trattamento della sindrome dell'ovaio policistico¹.

Un effetto collaterale importante, a seguito del suo impiego, è l'insorgenza di acidosi lattica che porta a morte in circa il 50% dei casi². 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 accumulo³. La metformina causa acidosi lattica attraverso due meccanismi: modificando il metabolismo intracellulare da aerobio ad anaerobio e sopprimendo la gluconeogenesi a partenza dal lattato⁴.

Poiché il Pronto Soccorso è la struttura che accoglie gran parte di questi pazienti, i medici d'urgenza dovrebbero porre attenzione al riconoscimento di questo tipo di intossicazione e dovrebbero conoscere gli elementi fondamentali per la sua gestione.

Il caso clinico riportato sotto può costituire un utile strumento di discussione.

Caso clinico

FP, donna di 76 anni, giunge in Pronto Soccorso per profonda astenia, vomito ricorrente e oliguria insorti da tre giorni.

In anamnesi si rilevano ipertensione arteriosa, obesi-

tà, diabete mellito tipo 2. Da circa 4 anni è in terapia con metformina 1000 mg ai tre pasti principali; assume inoltre acido acetilsalicilico 100 mg/die, furosemide 25 mg/die, ibesartan + idroclorotiazide (150 + 12,5 mg)/die.

Obiettivamente la paziente appare soporosa ma risvegliabile. Al torace i toni cardiaci sono validi, ritmici e normofrequenti. Si riscontra MV su tutto l'ambito polmonare, addome trattabile, non dolente né dolorabile alla palpazione, PA 150/80, PaO₂ in aria ambiente 100%, ECG ritmo sinusale normofrequente con blocco di branca destra incompleto. La paziente è apiretica. Rx torace e addome non mostrano reperti patologici di rilievo.

L'ecografia addominale non evidenzia alterazioni degne di nota; in particolare, i reni appaiono di normale morfologia ed ecostruttura.

Gli esami ematochimici all'ingresso evidenziano: glicemia 14 mg/dl, creatinina 7,70 mg/dl, azotemia 242 mg/dl, cloro 87 mEq/l, sodio 140 mEq/l e potassio 5,2 mEq/l.

L'emogasanalisi (EGA) presenta i seguenti valori: pH 6,92, PaO₂ 90,6 mmHg, PaCO₂ 27,6 mmHg, HCO₃ 5,5 mmol/l, acido lattico 18 mmol/l.

La paziente viene trattata con 2 fiale di glucosata al 33% in bolo e con sodio bicarbonato 200 mEq ev. Dopo tre ore dalla somministrazione della terapia i parametri sono così modificati: pH 6,98, PaO₂ 106 mmHg, PaCO₂ 23,2 mmHg, HCO₃ 5,3 mmol/l, potassio 5,0 mEq/l, sodio 134 mEq/l, cloro 87 mEq/l, acido lattico 22 mmol/l, glicemia 394 mg/dl.

In considerazione della presenza di insufficienza renale con oligoanuria, del grave stato di acidosi meta-

bolica ed essendo la metformina una sostanza dializzabile, si decide di sottoporre la paziente a emodialisi. Dopo questa procedura la paziente viene ricoverata presso la SOS di Terapia Semintensiva della SOC di Medicina d'Urgenza.

All'ingresso la paziente si presenta lucida, cosciente e apiretica con GCS di 15, PA 130/80, SaO₂ 97% in aria ambiente, con PVC di 12 cm H₂O e uno score SAPS II di 65. All'EGA si riscontrano: pH 7,16, PaO₂ 96 mmHg, PaCO₂ 23,3 mmHg, HCO₃ 8,0 mEq/l, sodio 136 mEq/l, potassio 4,8 mEq/l, cloro 93 mEq/l, acido lattico 16 mmol/l, glicemia 177 mg/dl.

La paziente viene collegata al monitor multiparametrico e si inizia infusione continua con bicarbonato all'8,4% alla velocità di 25 ml/h. Dopo 3 ore i parametri sono così modificati: pH 7,33, PaO₂ 138 mmHg in ossigeno a basso flusso, PaCO₂ 28,3 mmHg, HCO₃ 14,7 mEq/l, sodio 137 mEq/l, cloro 91 mEq/l, potassio 5,0 mEq/l, acido lattico 12 mmol/l, glicemia 74 mg/dl. A seguito di questi valori emogasanalitici l'infusione di bicarbonato all'8,4% viene ridotta a 15 ml/h.

A circa diciotto ore dall'accesso in PS la paziente si presenta cosciente, orientata, eupnoica e apiretica con PA 100/70, PaO₂ 100%, PVC 10 cm H₂O. La paziente, rimasta anurica fino a questo momento, inizia a urinare, per cui si esegue urinocoltura, risultata poi positiva per *Escherichia coli*.

L'EGA evidenzia pH 7,38, PaO₂ 129 mmHg in ossigeno a basso flusso, PaCO₂ 34,1 mmHg, HCO₃ 20,2 mEq/l, acido lattico 8,1 mmol/l, glicemia 49 mg/dl, creatinina 6,6 mg/dl. Corretto il pH, si prosegue con infusione di soluzione glucosata 5% per correggere la glicemia e si sospende il bicarbonato ev.

Successivamente la paziente viene sottoposta a una seconda seduta dialitica. Al ritorno dalla seconda dialisi l'EGA è il seguente: pH 7,44, PaO₂ 66 mmHg in aria ambiente, PaCO₂ 40,1 mmHg, HCO₃ 27,1 mEq/l, sodio 139 mEq/l, cloro 93 mEq/l, potassio 4,1 mEq/l, acido lattico 1,8 mmol/l, glicemia 94 mg/dl. La diuresi è di 400 cc (in 12 ore).

A 24 ore dall'accesso la diuresi è di 700 cc, con creatinina 4,4 mg/dl. Nei giorni successivi si verifica un graduale ricupero della diuresi con riduzione della creatinina a 1,34 mg/dl e dell'azotemia a 58 mg/dl.

La paziente è stata dimessa in buone condizioni generali con buon controllo metabolico, in terapia mista con repaglinide e insulina.

Discussione

Il caso descritto è abbastanza tipico: acidosi lattica da accumulo di metformina dovuto all'insorgenza di insufficienza renale acuta causata a sua volta da disidratazione secondaria a vomito protratto. Il dosaggio iniziale della metformina era di 60 µg/ml, quando i

valori terapeutici non devono superare i 4 µg/ml. La valutazione della prima emogasanalisi ci permette di evidenziare tre disordini dell'equilibrio acido-base: acidosi metabolica a elevato gap anionico (48 mEq/l), alcalosi metabolica e acidosi respiratoria.

La paziente partiva con una riserva alcalina elevata secondaria all'utilizzo dei diuretici tiazidici, dell'ansa e al vomito; questo le ha permesso di avere a disposizione un'elevata concentrazione di tampone bicarbonato. Il pH era inferiore a quanto atteso dalla concentrazione dei bicarbonati effettivi, a causa di ipoventilazione (PaCO₂ attesa 18,4 invece dell'effettiva di 27,6). Se la ventilazione fosse stata adeguata il pH sarebbe stato di 7,09.

Per evitare un ulteriore pericoloso spostamento del pH sono stati somministrati 200 mEq/l di bicarbonato di sodio e per correggere l'ipoglicemia si è infuso glucosio al 33%. Quest'ultima terapia ha permesso la ripresa dello stato di coscienza della paziente e un miglioramento della ventilazione (PaCO₂ 23,2 mmHg), consentendo di migliorare leggermente il pH nonostante la concentrazione del bicarbonato plasmatico fosse rimasta sostanzialmente invariata.

In corso di acidosi lattica da metformina il provvedimento fondamentale è la correzione dell'acidosi metabolica mediante l'eliminazione del farmaco e il trattamento del disordine metabolico⁵. A questo scopo l'utilizzo del bicarbonato è controverso in letteratura^{6,7}. In un ampio studio su pazienti con acidosi lattica da biguanidi, Luft ha evidenziato come la terapia con bicarbonato non abbia portato benefici significativi⁸. In un lavoro recente è stato evidenziato come la somministrazione di bicarbonato migliorasse il pH, ma aumentasse la concentrazione di lattati, come è successo anche nel caso da noi descritto⁹.

Ritornando alla nostra paziente, dopo tre ore dall'accesso in Pronto Soccorso, con un quadro emogasanalitico che evidenziava un grave stato di acidosi metabolica con una concentrazione sierica di lattato di 22 mmol/l, si è deciso di sottoporre la stessa a trattamento emodialitico a cui è seguito un buon risultato in termini di riduzione del pH e della concentrazione di lattati (16 mmol/l).

I dati di letteratura dimostrano che la bicarbonatodialis è efficace nel trattamento dell'acidosi metabolica da metformina¹⁰. Questa tecnica non solo corregge l'acidosi, ma rimuove dal plasma il lattato e la metformina in quanto sostanza dializzabile^{2,11}.

Nel caso da noi descritto le sedute dialitiche, della durata di circa due ore, hanno migliorato il pH e ridotto la concentrazione dei lattati ma non hanno determinato una sensibile riduzione della concentrazione di metformina (Tabella 1). Poiché la metformina è distribuita in un ampio volume, le normali sedute dialitiche

TAB. 1

Dosaggio su siero della metformina e valori ottenuti

60 µ/ml	prima della dialisi
47 µ/ml	dopo la prima dialisi
27 µ/ml	prima della seconda dialisi
17 µ/ml	dopo la seconda dialisi
11 µ/ml	il giorno successivo alla seconda dialisi (limite terapeutico fino a 4 µg/ml)

non sono sufficienti per una sua efficace asportazione ma sono necessarie sedute molto più lunghe e la combinazione dell'emodialisi con l'emoperfusione su carbone vegetale attivato sembra essere il trattamento migliore. Le sedute di lunga durata forniscono anche una quantità di bicarbonato tale da trattare adeguatamente la concomitante acidosi metabolica^{9,12}.

Conclusioni

Il caso clinico presentato ci fornisce alcuni elementi su cui riflettere. L'intossicazione da metformina deve essere sospettata dal medico d'urgenza nei pazienti diabetici con acidosi metabolica a elevato gap anionico e con un'elevata concentrazione di lattati, in presenza di insufficienza renale.

Nella nostra paziente, che presentava anche una grave insufficienza renale con oligoanuria, la somministrazione di bicarbonato e la terapia emodialitica instaurata precocemente hanno permesso di risolvere il quadro di acidosi metabolica.

Poiché le normali sedute dialitiche non riescono ad

asportare quantità soddisfacenti di metformina, è indicato sottoporre i pazienti con intossicazione severa a un trattamento dialitico precoce e prolungato, magari alternato all'emoperfusione su carbone vegetale.

Bibliografia

1. Sterne J. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 755-772.
2. Chang CT, Chen YC *et al.* Metformin - associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol* 2002; 15: 398-402.
3. Chu CK, Chang YT, Lee BJ *et al.* Metformin-associated lactic acidosis and acute renal failure in type 2 diabetic patients. *J Clin Med Assoc* 2003; 66: 505-508.
4. Radziuk J, Zhang Z, Wiernsperger N, Pye S. Effects of metformin on lactate uptake and gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Diabetes* 1997; 46: 1406-13.
5. Gan SC, Barr J, Arieff AI, Pearl RG. Biguanide - associated lactic acidosis: case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2333-36.
6. Weil MH, Rackow EC, Trevino R. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 1986; 315: 153-156.
7. Arieff AI, Leach W, Park R, Lazarowitz VC. Systemic effects of NHCO_3 in experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 1982; 242: F586-F591.
8. Luft D, Schmulling RM, Eggstein M. Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics: a review of 330 cases. *Diabetologia* 1978; 14(2): 75-87.
9. Guo PYF, Storsley J, Finkl N. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin. *Sem Dial* 2006; 19: 80-83.
10. Heaney D, Majid A, Junior B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1046-47.
11. Lalau JD, Andrejack M, Moriniere P *et al.* Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis diabetics treated by metformin: a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 285-288.
12. Panzer Ukluge S, Kreymann G, Wolf G. Combination of intermittent mhaemodialysis and high volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin - induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2157-58.

ABSTRACT

Lactic acidosis is a rare but serious adverse effect in metformin-treated-patients. The authors report a case of metformin-associated lactic acidosis and discuss the appropriated therapy.

The patient was treated with bicarbonate iv and with two short dialysis session, also because of acute renal failure. Many au-

thors do not agree with using bicarbonate, and about hemodialysis some authors suggest that the session should go on at least 12 hours.

In this case the use of bicarbonate and short hemodialysis determined a favourable outcome.