

PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON METFORMINA A RISCHIO DI ACIDOSI LATTICA

A. LACARIA, A. ALLIONE, F. POMERO, P. PASSERA, M. TRENTO, M. PORTA

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino

Storia clinica

La paziente è una donna di 70 anni, obesa, non fumatrice, affetta da circa 20 anni da ipertensione arteriosa e diabete mellito tipo 2 in terapia con glipizide 5 mg × 3 e metformina 850 mg × 3. Nel 1984 ictus ischemico regredito senza reliquati e nel 1994 ulcera trofica con osteomielite al piede sinistro, guarita. Sotto l'aspetto cardiologico, vengono riferiti episodi anginosi da circa 10 anni e, negli ultimi 3 anni, comparsa di edemi declivi, ortopnea e dispnea nel compiere le normali attività quotidiane. Nei primi mesi del 2001, comparsa di ulcera neuropatica plantare al piede dx.

Nel novembre 2001 si presenta in Pronto Soccorso per peggioramento dell'astenia e della dispnea da sforzo.

Esame obiettivo

La paziente si presenta obesa (100,5 kg, BMI 35,6), in discrete condizioni generali.

L'esame obiettivo cardiovascolare evidenzia ipertensione lieve (160/80), reflusso epatogiugulare positivo con giugulari piane a 30°, edemi declivi bilaterali agli arti inferiori. L'esame obiettivo polmonare e addominale risulta nella norma. Non soffi carotidei. Polsi pedii e tibiali posteriori apprezzabili.

Entrambi i piedi presentano marcata deformazione dell'architettura ossea a tipo piede di Charcot; sulla faccia plantare del piede destro, in corrispondenza del 2°, 3° e 4° raggio metatarsale, si apprezza un'ulcera grossolanamente circolare, del diametro di circa 3 cm, dall'aspetto terso e dai margini granuleggianti.

Esami di laboratorio e strumentali

L'esame emocromocitometrico evidenzia anemia (Hb 8,2, RBC 3.630.000, MCV 80), sideremia ridotta

(22 µg/dL, valori normali 37-145 µg/dL), transferrina lievemente elevata (331 µg/dL, vn 200-330 µg/dL), acido folico nella norma e vitamina B₁₂ ridotta (176 pg/mL, vn 300-2000 pg/mL).

L'HbA_{1c} è 8,4% (valori di riferimento < 7,0%). Il profilo lipidico risulta nella norma, così come le transaminasi; l'albumina (3,2 g/dL) è lievemente inferiore alla norma. Il fibrinogeno (468 mg/dL) è elevato.

La funzionalità renale risulta sostanzialmente nella norma (creatinemia 1,12 mg/dL), pur con uremia fra 54 e 88 mg/dL in controlli successivi.

Un tampone sull'ulcera plantare è risultato positivo per *Pseudomonas aeruginosa*.

L'esame del *fundus oculi* evidenzia la presenza di retinopatia diabetica proliferante all'occhio sinistro.

Diagnosi differenziale e diagnosi

L'astenia in questa paziente può essere sostenuta da:

- 1) scompenso cardiaco (NYHA II);
- 2) anemia da carenza marziale e di vitamina B₁₂ (da metformina?);
- 3) scompenso glicemico insoddisfacente;
- 4) neuropatia periferica (v. anche l'ulcera plantare e l'artropatia di Charcot).

L'ecocardiogramma dimostra ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro con buona funzione sistolica globale (frazione di accorciamento del 40%).

L'anemia normocitica può essere secondaria a diverse situazioni: in questo caso sono presenti sia carenza di vitamina B₁₂ e sideropenia, sia infiammazione cronica dovuta all'ulcera al piede destro.

Per quanto riguarda il scompenso glicemico, oltre a una corretta dieta ipocalorica, è necessario valutare l'opportunità o meno di proseguire la terapia con ipoglicemizzanti orali, in particolare la metformina, oppure passare a terapia insulinica.

Dato il perdurare dell'astenia e del malessere generale, qualche giorno dopo l'ingresso è stata eseguita

un'emogasanalisi arteriosa, che non ha evidenziato alterazioni del pH (7,401). La pO_2 e la pCO_2 erano rispettivamente di 74,0 e 42,3 mmHg. I bicarbonati erano nella norma (25,7 mmol/L). Tuttavia l'anion gap calcolato risultava di 14 mmol/L. È stata perciò misurata la lattacidemia, che risultava essere 6 mmol/L (vn < 2,5 mmol/L).

Terapia

In seguito al riscontro di cui sopra e al precedente stato di scompenso cardiaco, è stata sospesa la metformina, intrapresa terapia insulinica (Isofano 14 U al mattino + 12 U la sera) e continuata la glipizide 5 mg \times 3. È stato effettuato un ciclo di terapia antibiotica con ciprofloxacina per bonificare l'infezione dell'ulcera plantare. Si è inoltre proceduto a panfotocoagulazione all'occhio sinistro, per la retinopatia proliferante.

Per lo scompenso cardiaco la paziente era già in terapia con enalapril, diltiazem, isosorbide mononitrato e furosemide. Durante il ricovero è stata incrementata la posologia della furosemide e associato canrenoato di potassio, ottenendo una netta riduzione degli edemi declivi con calo ponderale di 3-4 kg. Vista l'anamnesi positiva per malattie cardiovascolari, la paziente ha proseguito la terapia con ac. acetilsalicilico e simvastatina. L'anemia ha richiesto supplementazione marziale e con vitamina B_{12} .

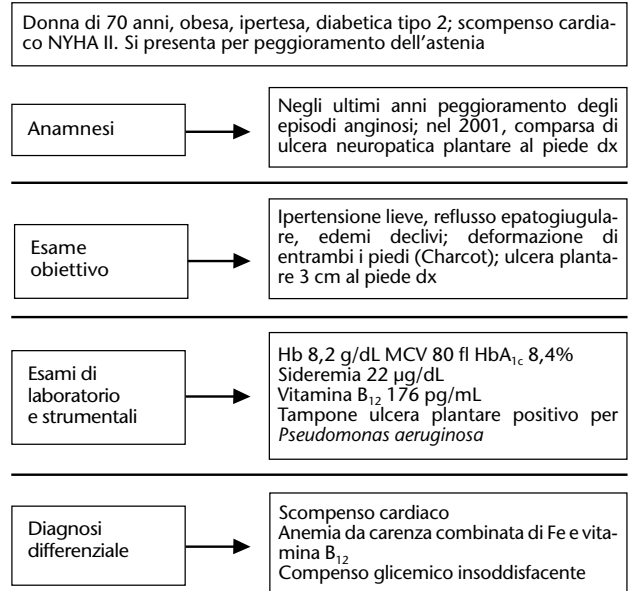
Al controllo di marzo 2002 la lattacidemia è scesa a 1,3 mmol/L, mentre l'Hb è risalita a 11,3 g/dL (RBC 4.040.000, HCV 86). Il compenso glicemico è in fase di più difficile stabilizzazione con la terapia insulinica.

Discussione

Uno degli aspetti più interessanti del caso di questa paziente è stato il riscontro di lattacidemia elevata, suggerito dall'anion gap elevato in assenza di acidosi, che ha posto il problema se continuare o meno la terapia con metformina.

La metformina, oltre a permettere di ottenere una buona riduzione della glicemia e del rischio cardiovascolare in soggetti obesi diabetici di tipo 2 (6), non presenta alcuni degli svantaggi delle sulfaniluree, quali l'aumento di peso, l'aumento della concentrazione di insulina plasmatica e l'ipoglicemia (1). La metformina però, attraverso vari meccanismi, provoca un aumento della lattacidemia, esponendo quindi al rischio di acidosi lattica. Essa infatti induce la trasformazione del glucosio in lattato da parte della

Flow-chart diagnostico-terapeutica



mucosa intestinale, aumenta la glicolisi anaerobia e inibisce la gluconeogenesi epatica e renale a partire da lattato, piruvato e alanina (1, 2). Pertanto viene raccomandato di non utilizzare tale farmaco, o di utilizzarlo con molta cautela, nei soggetti con condizioni croniche che da sole potenziano la glicolisi anaerobia (3), come lo scompenso cardiaco e/o respiratorio e le infezioni (2), oppure favoriscono l'accumulo di lattato e/o del farmaco nel siero, come nel caso dell'insufficienza epatica o renale.

In questa paziente si è preferito sospendere la metformina sia per il riscontro di lattacidemia elevata, anche se in assenza di acidosi metabolica, che per l'anemia cui contribuiva la carenza di vitamina B_{12} , il cui assorbimento intestinale è inibito dal farmaco insieme a quello dei folati (1). La terapia insulinica, nonostante i rischi di incremento ponderale e di ipoglicemie, dovrebbe consentire di mantenere un compenso metabolico adeguato.

Uno studio recente (3) avanza l'ipotesi che l'acidosi lattica nei pazienti in trattamento con metformina sia legata alle sottostanti condizioni mediche predisponenti più che all'uso del farmaco e che le conseguenti controindicazioni riducano significativamente il numero di pazienti che potrebbero in realtà beneficiare del trattamento con il farmaco. Non vi sono infatti dati epidemiologici che dimostrino un'associazione significativa tra assunzione di metformina e incidenza di acidosi lattica, a differenza da quanto ben noto con la fenformina (3, 4). In attesa che ven-

gano condotte nuove indagini più complete sull'associazione tra metformina e acidosi lattica, tuttavia, ci è parso preferibile in questo caso osservare le attuali norme di prudenza (5).

Bibliografia

1. Bailey CJ, Path MRC, Turner RC: Metformin. *N Engl J Med* **334**, 574-579, 1996
2. Molinatti GM, Passera P, Schimenti P, Porta M: L'acidosi lattica. *Min Med* **77**, 1219-1230, 1986
3. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **21**, 1659-1663, 1998
4. Stacpoole PW. Metformin and lactic acidosis. *Diabetes Care* **21**, 1587-88, 1998
5. Cohen RD, Woods HF. Metformin and lactic acidosis. *Diabetes Care* **22**, 1010-1011, 1999
6. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* **352**, 854-865, 1998

Corrispondenza a: Prof. Massimo Porta, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, C.so AM Dogliotti 14, 10126 Torino - e-mail: massimo.porta@unito.it

Pervenuto in Redazione il 20/2/2002 - Accettato per la pubblicazione il 27/2/2002