

# Le reali contro-indicazioni all'utilizzo della metformina

## *Metformin: the real contraindications*

Salvatore Piro

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2202c>

### ABSTRACT

*Metformin, a molecule belonging to the biguanide family, is one of the best known and most widely used drug for the management of diabetes mellitus therapy in the world.*

*During sixty years of its use, countless benefits have been described, not only for the treatment of diabetes mellitus. However, due to similarity with other members of the drug family, concern remains high about the risk of developing lactic acidosis. This article attempts to take stock of the real risks associated with the use of metformin, trying to shed light on the real risks and the possible onset of lactic acidosis or renal damage. Metformin-induced lactic acidosis exists but is rare. Appropriate use of the drug, under safe conditions, induces benefits in the absence of risks.*

### KEYWORDS

*Metformin, biguanides, MALA, Metformin-Associated Lactic Acidosis.*

La metformina, molecola appartenente alla famiglia delle biguanidi, è tra i farmaci più noti e più utilizzati per la gestione della terapia del diabete mellito nel mondo.

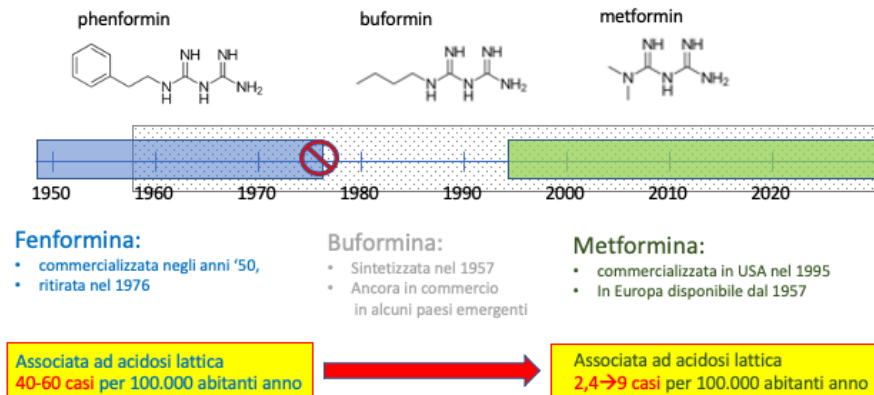
Commercializzata per la prima volta in Europa nel 1957, ha raggiunto la vera gloria nel 1995 quando inizia ad essere utilizzata e raccomandata anche negli Stati Uniti d'America. Alla stessa famiglia chimica appartengono anche la buformina e la fenformina. La buformina è stata sintetizzata nel 1957 e continua ad essere commercializzata in alcuni paesi emergenti con poche evidenze

cliniche disponibili; la fenformina invece è stata ampiamente commercializzata dagli anni Cinquanta ed è stata ritirata nel 1976 per l'elevato numero di casi di acidosi lattica riscontrati in associazione all'utilizzo della stessa (Fig. 1). Dal punto di vista della farmacocinetica e della farmacodinamica, nonostante l'appartenenza alla stessa classe chimica, la fenformina mostra una forte affinità per il complesso I mitocondriale, con una emivita plasmatica di 9-12 ore venendo eliminata dal rene solo per il 35%; il suo effetto sembra svolgersi prevalentemente con l'inibizione del metabolismo ossidativo periferico e con una azione importante a livello del metabolismo epatico. La metformina mostra invece una debole affinità con il complesso I della catena respiratoria mitocondriale, una emivita plasmatica di circa 6 ore con una eliminazione che avviene prevalentemente per via renale. Infatti, circa il 90% della metformina viene eliminata dal rene in 24 ore. Le azioni sul metabolismo epatico e sul metabolismo ossidativo periferico risultano assenti (Fig. 2). Pochissimi dati sono disponibili sulla farmacocinetica e farmacodinamica della buformina (1).

La metformina, sin dal momento della sua prima commercializzazione e maggiormente dalla sua disponibilità nel mercato degli Stati Uniti d'America non ha mai avuto eguali; in sessant'anni le evidenze precliniche e cliniche ne hanno sempre incoraggiato all'utilizzo (2-6). Nel 2017 è stato sottolineato il sessantesimo anno del suo successo con un numero speciale pubblicato su *Diabetologia* [www.

**Figura 1** ♦ Le biguanidi: la struttura chimica e la storia della fenformina, della buformina e della metformina in relazione alla loro disponibilità nel mercato farmacologico internazionale

### Le biguanidi



**Figura 2** ♦ Farmacodinamica e farmacocinetica della fenformina e della metformina

### Le biguanidi

	<p><b>phenformin</b></p> <chem>N#N=C(NC(=O)N)NC(=O)N</chem>	<p><b>metformin</b></p> <chem>N#N=C(NC(=O)N)NC(=O)N</chem>
<b>Farmacodinamica</b>	<b>FORTE</b> affinità complesso I mitocondriale	<b>DEBOLE</b> affinità complesso I mitocondriale
<b>Inibizione metabolismo Ossidativo periferico</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>Metabolismo epatico</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>Eliminazione renale</b>	Circa il <b>35%</b> del farmaco viene eliminato immodificato dal <b>rene</b>	Circa <b>90%</b> viene eliminato in <b>24h</b>
<b>Emivita plasmatica</b>	<b>9-12 h</b>	<b>6,2 h</b>

buformin  
N#N=C(NC(=O)N)NC(=O)N  
 Pochi dati disponibili

springer.com/journal/125/updates/17199106 (ultima consultazione 01/06/2022)]. In questa *special issue*, una serie di contributi ripercorrono la storia, i meccanismi di azione noti fino alla data attuale, le migliori evidenze cliniche e le prospettive future di utilizzo anche come farmaco anti-aging o per la prevenzione di alcuni tumori (3, 7-9).

#### UTILIZZO NON UTILIZZO DIVIETO

Le indicazioni all'utilizzo e le controindicazioni sono riportate nella RCP della metformina e vengono aggiornate continuamente come per ogni farmaco.

Si riporta qui per facilità la RCP/scheda tecnica della metformina: ([https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001561\\_037040\\_RCP.pdf&sys=mobil3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001561_037040_RCP.pdf&sys=mobil3) [ultima consultazione 01/06/2022]).

L'utilizzo della metformina è raccomandato già come primo approccio farmacologico sin dalla diagnosi di diabete di tipo 2. Tutte le linee guida diabetologiche internazionali sono concordi nel ritenere questo approccio univoco e necessario. Esistono inoltre evidenze scientifiche che spingerebbero all'utilizzo più precoce anche nelle fasi di pre-diabete (10-11). Tuttavia, alla data attuale questa pos-

sibilità è riservata alla libera scelta dello specialista, con assunzione di responsabilità che deve passare dalla condivisione del consenso da parte del paziente. La rimborsabilità del farmaco sarà a carico del Sistema Sanitario Nazionale solo per l'indicazione di diabete mellito di tipo 2. La metformina non dovrebbe essere utilizzata nei pazienti con diabete di tipo 1 per gestire la glicemia e non è assolutamente immaginabile il suo utilizzo in alternativa all'insulina. La copresenza di obesità e sindromi da insulino-resistenza ne incoraggiano la somministrazione. È ampiamente riconosciuto che sia possibile associare metformina con qualsiasi altro farmaco o trattamento per la gestione del diabete.

Dalla attuale scheda tecnica/RCP del prodotto si evince inoltre che alcune condizioni cliniche ne determinano la assoluta controindicazione. Tra queste si evidenzia il non utilizzo in caso di ipersensibilità alla molecola o in caso di coma o pre-coma derivante dalla condizione di diabete. Sono elencati inoltre come condizioni di non impiego la presenza di insufficienza renale cronica con eGFR inferiore a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, in condizioni di malattie che possono provocare ipossia tissutale (insufficienza cardiaca in fase di scompenso, insufficienza respiratoria acuta, infarto acuto del miocardio o shock) o in condizioni di insufficienza epatica grave ed intossicazione da alcol.

Qualsiasi condizione acuta di ipossia tissutale ne rappresenta un divieto all'utilizzo.

### **Interpretazione del paragrafo precedente**

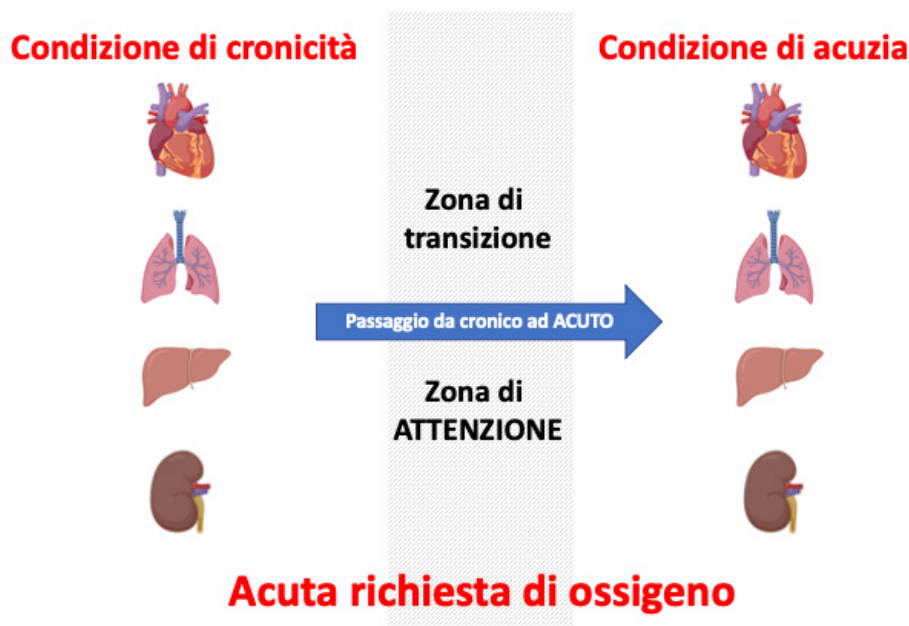
Le controindicazioni all'utilizzo della metformina negli anni passati hanno subito delle modifiche per adattarsi alle evidenze derivanti dalle acquisizioni di letteratura o per sottolineare talvolta l'atteggiamento medico non consono alla loro interpretazione. Riguardo a quest'ultima affermazione bisogna evidenziare come sia abbastanza diffuso l'atteggiamento di considerare la metformina un agente nefrotossico, in grado di danneggiare il rene. Va ribadito con forza che questo non è vero e che addirittura nel tempo recente l'impiego della metformina nella pratica clinica è stato svincolato dal valore di creatinina plasmatica, sottolineandone un possibile utilizzo fino a valori di eGFR di 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Questo aspetto di apertura dovrebbe rassicurare chi per anni ha temuto di compromettere la funzione renale e per questo non ha utilizzato la molecola. Analogo ragionamento va fatto per l'insufficienza respiratoria, epatica o cardiaca. Seppur

elencati tra le condizioni che possono decretarne la non raccomandazione all'utilizzo, la loro presenza nell'elenco delle controindicazioni è sempre accompagnato dal termine "ACUTO". Pertanto, interpretando correttamente il paragrafo delle controindicazioni all'interno della più recente RCP, soltanto le condizioni di acuzia di insufficienza respiratoria, cardiaca, epatica e renale dovrebbero impedirne l'utilizzo nei pazienti diabetici.

### **FISIOPATOLOGIA DEL TERMINE "ACUTO"**

Le controindicazioni all'utilizzo riportate nella scheda tecnica indicano dunque una certa cautela verso condizioni di ridotta funzione renale, epatica, respiratoria e cardiaca. Come noto, tuttavia, queste condizioni internistiche convivono all'interno della maggior parte dei pazienti con diabete e possono coesistere con il diabete per tutta la durata della vita. Va quindi chiarito il momento oltre il quale non è possibile utilizzare la metformina e di contro la zona di comfort all'interno della quale deve essere utilizzate per il bene del paziente. Per comprendere questo limite bisognerà analizzare la storia naturale delle condizioni di insufficienza di funzionale dei parenchimi epatico, cardiaco, polmonare e renale. Certamente in maniera fisiologica questi organi invecchiano e riducono la loro funzione nel corso della vita. Una eterogeneità di decadimento funzionale comincia ad essere presente già dopo il terzo decennio di vita per ognuno di questi organi e certamente la co-presenza di patologie sistemiche, utilizzo di farmaci e terapie complesse possono determinare ulteriori riduzioni di funzione. Fisiopatologicamente, tuttavia, il limite che determina il passaggio da insufficienza cronica ad insufficienza acuta è rappresentata da una "acuta" perdita di funzione o da una "acuta" maggiore richiesta di funzione. In questa condizione è certamente la maggiore richiesta "acuta" di ossigeno che determina il crollo rapido della funzione dell'organo. La richiesta acuta di ossigeno è riconosciuta come determinante fisiopatologica del passaggio da insufficienza cronica ad insufficienza acuta. Questo momento fisiopatologico a livello cellulare si verifica con l'incremento della produzione dei lattati. La produzione di lattati rappresenta inoltre il vero rischio all'utilizzo delle biguanidi. Queste evidenze indicano che l'utilizzo improprio della metformina potrebbe gravare sul bisogno acuto di ossigeno dei tessuti e potenziare la produzione di lattati, aprendo la porta alla temibile acidosi lattica (Fig. 3).

**Figura 3** ♦ Rappresentazione schematica dell'evoluzione dallo stato cronico allo stato acuto del danno di cuore, polmone, fegato e rene. La zona di transizione del passaggio rappresenta il momento fisiopatologico più importante per lo sviluppo di ipossia tissutale e sviluppo di acidosi



### COME SI FORMANO I LATTATI

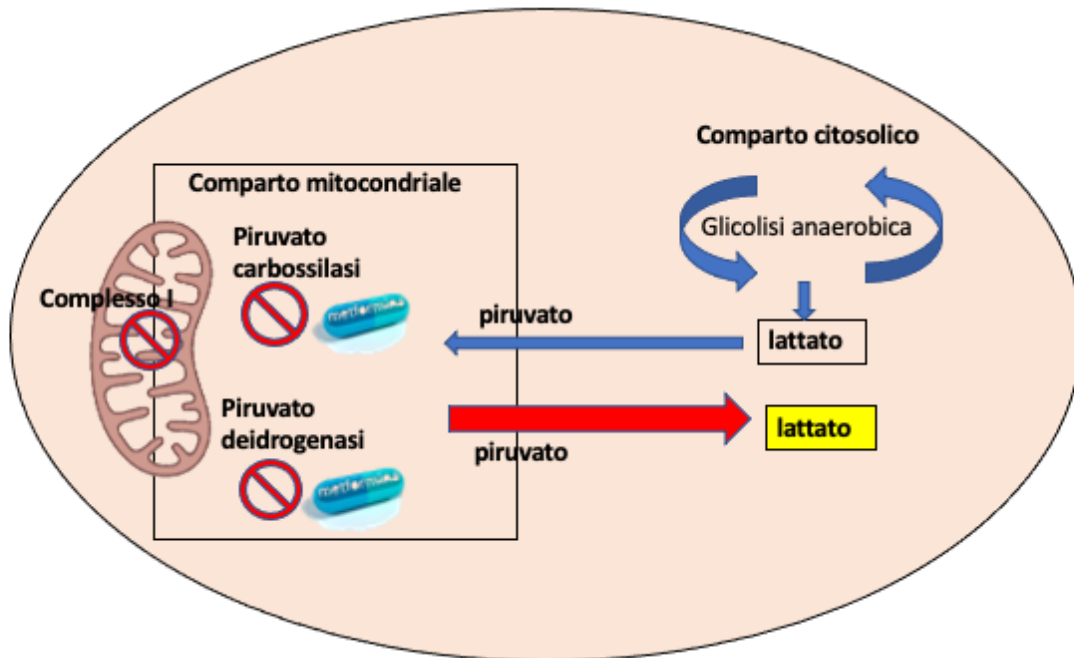
Volendo descrivere brevemente il metabolismo dei nutrienti a livello cellulare, si ricorderà come alcuni processi avvengano a livello citosolico ed altri a livello mitocondriale. Il mitocondrio certamente rappresenta la sede dei processi ossidativi in presenza di ossigeno (12). Se volessimo, da clinici, schematizzare questi processi, potremmo ricordare che un primo grado di utilizzo grossolano dei nutrienti le cellule lo applicano in assenza di ossigeno a livello citosolico. Tuttavia, il ricavo energetico più importante viene ottenuto a livello mitocondriale, tramite l'utilizzo della catena respiratoria e dei complessi ad essa connessi. La reazione più nota che partecipa a questa resa energetica è certamente il ciclo di Krebs. Il combustibile principale del ciclo di Krebs è il piruvato. Quest'ultimo rappresenta il prodotto di ingresso del metabolismo mitocondriale, derivante dal lattato prodotto dalla glicolisi anaerobia citosolica. Con questa elementare sintesi, magari eccessivamente semplificata, risulta chiaro che il piruvato potrebbe essere eletto come protagonista per la nostra comprensione. Dal lato citosolico, all'aumento del metabolismo anaerobio corrisponde un aumento di produzione di lattato che dovrà essere trasformato in pi-

ruvato per ricavarne energia all'interno del mitocondrio. Un blocco della trasformazione del lattato in piruvato potrà rappresentare un fattore limitante alla produzione di energia ma anche un rischio di accumulo di lattato dentro la cellula. Parallelamente, un blocco dell'ingresso del piruvato all'interno del mitocondrio potrà determinare una maggiore trasformazione di piruvato a lattato (via contraria) ed un ulteriore rischio di accumulo di lattato a livello citosolico (Fig. 4). L'accumulo di lattato intracellulare determinerà una riduzione del pH ed una conseguente acidosi sistemica nota come acidosi lattica.

### ACIDOSI LATTICA IN GENERALE

L'acidosi lattica è definita comunemente come una condizione clinica nella quale il pH del sangue arterioso risulta inferiore a 7.35 [v.n. 7.38-7.42], in presenza di una concentrazione di lattati su sangue arterioso superiore a 5 mmol/L [v.n. 0.5-2.2 mmol/L; (4.5-19.8 mg/dL)] (13). Queste determinazioni si ottengono tramite emogasanalisi su sangue arterioso e possono essere presenti in diverse condizioni cliniche legati a deficit di scambi alveolari, alterazioni funzionali del rene, disidratazione e sepsi. Condizioni di malattie debilitanti, vomito sostenuto e diarrea,

**Figura 4** ♦ Schematica rappresentazione della formazione del lattato intracellulare. Il comparto citosolico, il comparto mitocondriale e il ruolo della metformina



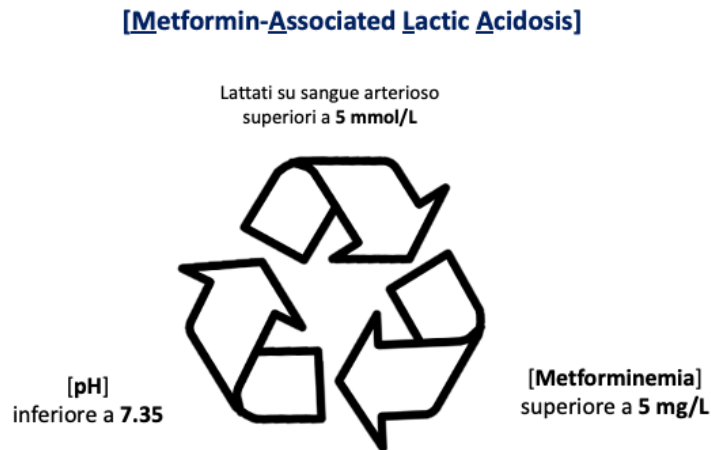
possono essere causa di acidosi lattica (14). Il ripristino del volume circolante e della corretta idratazione dell'organismo rappresenta la soluzione a molte di queste condizioni. In caso di ipossia, la corretta ri-ossigenazione dei tessuti sembra essere la corretta strategia di intervento. Gli stati di insufficienza renale acuta, secondarie a insulti acuti sul rene legati a cause renali o pre-renali potrebbero essere altre cause di sviluppo di acidosi lattica. Tra questi si annoverano le alterazioni acute renali determinate dall'utilizzo di mezzi di contrasto utilizzati in radiologia. Il corretto supporto di bicarbonati e la giusta idratazione rappresentano la strategia di prevenzione. Le acidosi con aumento dei lattati rappresentano in generale emergenze in medicina che possono portare a morte del paziente. In questi contesti, la presenza in circolo di metformina o biguanidi potrebbe essere un aggravante o forse un determinante negativo da evitare. Conoscere il ruolo della metformina in questo contesto potrebbe rappresentare il giusto determinante da apportare per il bene del paziente.

#### ACIDOSI LATTICA E METFORMINA

L'acidosi lattica associata alla metformina è nota in letteratura come MALA (*Metformin-Associated Lactic Acidosis*) (14). In questo contesto, l'acidosi lattica riscontrata in corso di

emogasanalisi dovrebbe coesistere con l'utilizzo di metformina. In questo caso quindi, oltre ai due determinanti individuati per l'acidosi lattica, pH arterioso inferiore 7.35 e concentrazione di lattati su sangue arterioso superiore a 5 mmol/L, dovremmo stabilire anche un ipotetico limite di metforminemia ematica (Fig. 5). Questo valore, fondamentale per definire la triade diagnostica, nella realtà clinica non risulta ben definito. La letteratura non è univoca nell'indicare un *cut-off* di riferimento al di sopra del quale il paziente potrebbe essere identificato a rischio di sviluppare acidosi lattica indotta la metformina. Esiste estrema variabilità di valori descritti in analisi specifiche ed eterogeneità di dosaggio e di determinazione. Non è chiaro, inoltre, se è meglio misurare i livelli di metformina su plasma o su siero. Una *short communication* del 2011 fa il punto sulla questione (15); in questo articolo vengono riportati i range di metformina misurata su plasma di pazienti in trattamento ed all'interno degli eritrociti degli stessi. Gli autori riportano una estrema eterogeneità di valori registrati, 2.7 mg/L per i livelli plasmatici e 2 mg/L per i livelli intra-eritrocitari. Nel lavoro, nonostante l'estrema eterogeneità dei dati, gli autori arbitrariamente si spingono a suggerire un valore superiore a 5 mg/L quale valore pragmatico identificato come soglia di rischio per

**Figura 4** ♦ L'acidosi lattica associata all'uso di metformina (MALA). La triade che definisce i valori diagnostici



MALA. Al di sopra di 5 mg/L, il rischio di MALA potrebbe essere probabile nei pazienti in terapia con metformina.

#### LA MALA E LA VITA REALE

Se in corso di utilizzo di fenformina il riscontro di acidosi lattica era frequente (40-60 casi/100.000 abitanti/anno) (16-17), i casi di acidosi da metformina registrati nelle realtà occidentali risultano assai inferiori (2,4-9 casi/100.000 abitanti/anno) (18-20). Tuttavia, nonostante l'apparente numero ridotto, restano pur sempre numeri associati ad elevato rischio di decesso o morte. È quindi d'obbligo riconoscere il problema ed evitare il rischio. Pertanto, avendo note le tre determinanti dell'equazione [pH<7.35, lattati>5 mmol/L, metforminemia>5 mg/L] resta da definire quanto queste tre condizioni si verificano nei pazienti che utilizzano metformina e sviluppano acidosi lattica o di contro quanto queste condizioni siano non legate al farmaco. In altri termini, quali sono i valori di metforminemia che raggiungono i pazienti in terapia con metformina? Una bellissima *review* del 2017, metanalisi di 2.747 studi, si interroga su questo nostro stesso quesito e riporta una serie di evidenze illuminanti (21). Gli autori analizzano una serie di utilizzatori di metformina con condizioni sottostanti differenti e di seguito elencate: utilizzatori di metformina a dosaggio corretto e con corretta indicazione all'utilizzo; utilizzatori di metformina con controindicazione all'uso per comorbilità; utilizzatori di metformina in corso di esercizio fisico

intenso in grado di influenzare la produzione di lattati; utilizzatori di metformina in associazione a terapie antivirali per HIV con inibizione specifica del metabolismo mitocondriale. In questi gruppi i livelli di lattati non superavano 5 mmol/L in nessuna condizione. Nessun gruppo, anche in condizioni estreme, mostrava un aumento del valore di lattato superiore al limite di rischio. Questi dati rasserenano molto sulla possibilità di generare lattati in corso di terapia con metformina e sul rischio di generare MALA.

#### COSA SUCCEDDE ALLA TRIADE DURANTE LA MALA?

Se in corso di terapie estreme con metformina i valori di lattato non sembrano avere influenze pericolose, sarebbe utile sapere nel dettaglio come si comporta la triade in corso di MALA. Un lavoro di Duong e collaboratori di qualche anno fa ci permette di entrare nel dettaglio del problema (14). Gli autori riportano i dati di una coorte di soggetti ricoverati per documentata MALA con la triade soddisfatta [concentrazione media di metformina ematica 29,8±19.1 mg/L; concentrazione media di lattati ematici 12.9±6.1 mmol/L; media pH arterioso 7±0.2]. In questi soggetti è stato possibile dosare in maniera seriata i tre parametri ed effettuare le verifiche sulle determinanti in funzione delle condizioni cliniche, del decorso e della prognosi. Gli autori hanno riportato che nella coorte studiata i livelli di gravità del caso non correlavano con i livelli di pH ematico, con i livelli di lattati e con la met-



forminemia; inoltre, la metforminemia non correlava positivamente con i lattati e non era inversamente correlata con il pH. In questa coorte, tuttavia, gli esiti dei pazienti erano differenti nella presenza di decessi. L'analisi dettagliata degli esiti indicava che il declino della funzione renale durante il ricovero era il parametro prognostico negativo più importante; lo sviluppo di AKI (*Acute Kidney Disease*) era il determinante più importante per il peggioramento della prognosi come la copresenza di vomito e diarrea e lo sviluppo di sepsi.

Pertanto, come evidenziato all'inizio di questo articolo, forse è il declino verso la fase acuta di una condizione clinica che rappresenta il reale determinante del rischio piuttosto che la triade della MALA.

### **METFORMINA, SULFONILUREE E ACIDOSI LATTICA**

Come riportato sopra, seppur la metformina potrebbe essere responsabile di MALA in proporzione decisamente inferiore rispetto alla fenformina, resta la necessità di comprendere come può variare il rischio di acidosi lattica in corso di terapie differenti rispetto alla famiglia delle biguanidi. Un recente articolo fa il paragone tra utilizzatori di metformina o sulfoniluree in soggetti con ridotta funzione renale in merito al rischio di ospedalizzazione per acidosi lattica (22). In questo studio di registro effettuato su dati di veterani americani, tramite una analisi retrospettiva dei dati con l'utilizzo del *propensity score matching* sono stati analizzati circa 50.000 soggetti: 24.542 nuovi utilizzatori di metformina e 24.662 soggetti utilizzatori di sulfoniluree. Gli *end-point* dello studio erano individuati nel numero di ospedalizzazione per acidosi lattica, nello sviluppo di acidosi lattica o morte. In questo lavoro, nessun rischio aggiuntivo era presente nei soggetti con insufficienza renale cronica ed utilizzo di metformina. Nessun rischio aggiuntivo era presente rispetto ai soggetti in terapia con sulfoniluree.

### **METFORMINA, POSSIAMO STARE TRANQUILLI?**

Da quanto riportato fino a qui sembra quindi che l'utilizzo di metformina può considerarsi una pratica sicura; lo sviluppo acidosi lattica associata all'uso di metformina, la MALA appunto, sembra improbabile secondo le indicazioni correnti. La normale funzione renale e l'assenza di condizioni che possano determinare riduzioni acute del-

la stessa sembrano l'unica condizione da tenere in considerazione in corso di terapia. In presenza di un filtrato glomerulare adeguato e di condizioni di adeguata idratazione, l'utilizzo di metformina non ha limitazioni, nel range di dosaggio consentito. In corso di riduzioni del filtrato (in atto per eGFR inferiori a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), in caso di rischio di sviluppare AKI, in corso di sepsi o in tutte le condizioni che possano determinare un accumulo di metformina a livello plasmatico la determinazione dei lattati potrebbe essere utile così come l'esecuzione di emogasanalisi in pazienti che praticano questa terapia. Escludendo queste condizioni, è possibile utilizzare questo farmaco tranquillamente e senza indugio.

Pertanto, facendo il punto dei dati riportati, risulta necessario precisare che l'utilizzo di metformina non è strettamente legato allo sviluppo di acidosi lattica né al rischio di determinare danno renale. I dati disponibili in letteratura, in parte sintetizzati in questo articolo, fanno chiarezza sul reale ruolo della metformina in corso di acidosi lattica. Non tutte le acidosi lattiche sono associate all'utilizzo di metformina. Pertanto, alcuni autori cominciano a fare leva sul reale significato di MALA (*Metformin-Associated Lactic Acidosis*) (23). Probabilmente forse sarebbe tempo di distinguere tra tutte le latticoacidemie che si presentano nella pratica clinica differenziando tra quelle associate all'utilizzo di metformina da quelle non correlate. Queste ultime, quindi, definite appunto MULA (*Metformin-Unrelated Lactic Acidosis*) seppur simili nella presentazione clinica, non avrebbero relazione con l'uso contemporaneo del farmaco. Il clinico nella sua valutazione complessiva potrebbe avere la possibilità e capacità di discernere e decidere anche sull'utilizzo del farmaco. Resta tuttavia importante tenere a mente che per il meccanismo d'azione noto e per il rischio connesso, quando la metformina rappresenta la causa dell'acidosi lattica, in questo caso sarebbe più corretto parlare di MILA (*Metformin-Induced Lactic Acidosis*), evidenziandone il ruolo patogenetico della molecola.

MALA, MULA o MILA quindi dovrebbero far parte del nostro vocabolario per comprendere e riconoscere il ruolo della metformina e l'origine dell'eventuale rischio e per scorporarne l'eventuale ingiusta incriminazione. Questa nomenclatura puntuale, proposta da Jean-Daniel Lalau e collaboratori (23), potrebbe consentire di fare ulteriore chiarezza su un aspetto importante della nostra pratica clinica.

## CONSIDERAZIONI FINALI

Dopo sessant'anni di utilizzo la metformina continua a presentarsi sempre in splendida forma. Mezzo secolo di ricerche ne hanno evidenziato vantaggi e privilegi dei quali ogni paziente diabetico dovrebbe beneficiare. I potenziali benefici dimostrati in settori diversi dal diabete ne sottolineano l'ampia possibilità di utilizzo che sarà sempre maggiore nei prossimi anni. Se il rischio di acidosi lattica resta ancora un aspetto da considerare, le conoscenze disponibili lasciano lo spazio per essere molto più tranquilli nell'utilizzo anche in pazienti delicati. Tuttavia, preme precisare che qualsiasi condizione che possa richiedere un maggiore fabbisogno di ossigeno, qualsiasi condizione che determini un passaggio da uno stato di equilibrio ad uno stato acuto deve imporre il ragionamento e l'interrogativo se vale la pena di sospendere il trattamento. Escludendo questi aspetti, è possibile non avere indugio permettendo di utilizzare serenamente questo trattamento, sempre attuale, in tutti i pazienti con le corrette indicazioni.

## BIBLIOGRAFIA

- Grytsai O, Myrgorodska I, Rocchi S, Ronco C, Benhida R. Biguanides drugs: Past success stories and promising future for drug discovery. *Eur J Med Chem* 224: 113726, 2021.
- Lupi R, Del Guerra S, Fierabracci V, Marselli L, Novelli M, Patane G, Boggi U, Mosca F, Piro S, Del Prato S, Marchetti P. Lipotoxicity in human pancreatic islets and the protective effect of metformin. *Diabetes* 51(Suppl 1): S134-137, 2002.
- Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia* 60(9): 1561-65, 2017.
- Papa G, Fedele V, Chiavetta A, Lorenti I, Leotta C, Luca S, Rabuazzo AM, Piro S, Alagona C, Spadaro L, Purrello F, Pezzino V. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. *Acta Diabetol* 45(1): 53-59, 2008.
- Patane G, Piro S, Rabuazzo AM, Anello M, Vigneri R, Purrello F. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 49(5): 735-40, 2000.
- Piro S, Rabuazzo AM, Renis M, Purrello F. Effects of metformin on oxidative stress, adenine nucleotides balance, and glucose-induced insulin release impaired by chronic free fatty acids exposure in rat pancreatic islets. *J Endocrinol Invest* 35(5): 504-10, 2012.
- Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 60(9): 1566-76, 2017.
- Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudhe VV, Ford LG. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia* 60(9): 1639-47, 2017.
- Florez JC. The pharmacogenetics of metformin. *Diabetologia* 60(9): 1648-55, 2017.
- Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, Perreault L, Edelstein SL, Jeffries SL, Molitch ME, Pi-Sunyer X, Darwin C, Heckman-Stoddard BM, Temprosa M, Kahn SE, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research G. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia* 60(9): 1601-11, 2017.
- The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22(4): 623-34, 1999.
- Kuan W, Beavers CJ, Guglin ME. Still sour about lactic acidosis years later: role of metformin in heart failure. *Heart Fail Rev* 23(3): 347-53, 2018.
- Luft D, Deichsel G, Schmulling RM, Stein W, Eggstein M. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. *Am J Clin Pathol* 80(4): 484-89, 1983.
- Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, Graham GG, Greenfield JR, Williams KM, Day RO. The Role of Metformin in Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA): Case Series and Formulation of a Model of Pathogenesis. *Drug Saf* 36(9): 733-46, 2013.
- Lalau JD, Lemaire-Hurtel AS, Lacroix C. Establishment of a database of metformin plasma concentrations and erythrocyte levels in normal and emergency situations. *Clin Drug Investig* 31(6): 435-38, 2011.
- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 334(9): 574-79, 1996.



17. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 65(2): 20-29, 2016.
18. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 163(21): 2594-602, 2003.
19. Wiholm BE, Myrhed M. Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977-1991. *Eur J Clin Pharmacol* 44(6): 589-91, 1993.
20. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21(10): 1659-63, 1998.
21. Huang W, Castelino RL, Peterson GM. Lactate Levels with Chronic Metformin Use: A Narrative Review. *Clin Drug Investig* 37(11): 991-1007, 2017.
22. Chu PY, Hackstadt AJ, Chipman J, Griffin MR, Hung AM, Greevy RA, Jr., Grijalva CG, Elasy T, Roumie CL. Hospitalization for Lactic Acidosis Among Patients With Reduced Kidney Function Treated With Metformin or Sulfonylureas. *Diabetes Care* 43(7): 1462-70, 2020.
23. Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab* 19(11): 1502-12, 2017.